

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

437

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand MARTINEZ

Né à Saïda (Oran), le 12 février 1907

Les

Tumeurs primitives multiples
de types distincts

et les Modifications humorales chez les Cancéreux

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. MAUCLAIRE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand MARTINEZ

Né à Saida (Oran), le 12 février 1907

Les

**Tumeurs primitives multiples
de types distincts**

et les Modifications humorales chez les Cancéreux

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. MAUCLAIRE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N..... Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER ..	Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.

MM.	
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.....	
	Stomatologie.
	Éducation physique.
	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR MAUCLAIRE

De la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous fait l'honneur de présider
notre thèse.*

A M. LE PROFESSEUR ROUX

Membre de l'Institut

*En témoignage de gratitude pour
les éléments de travail et de direction
scientifique que nous avons trouvés à
l'Institut Pasteur.*

A M. LE PROFESSEUR PEYRON

*Qui après nous avoir accueilli dans
son laboratoire nous a guidé dans
cette étude.*

Remerciements.

Les Tumeurs primitives multiples

de types distincts

INTRODUCTION

La question des tumeurs primitives multiples (par abréviation T. P. M.) passe actuellement au premier plan dans la pathologie générale des tumeurs, après avoir connu les fortunes les plus diverses. Pour les premiers observateurs, il s'agissait de^ssimples curiosités. Avec la diathèse cancéreuse les cliniciens en saisirent l'intérêt, mais furent conduits à les multiplier abusivement. La notion devait ensuite céder du terrain et même disparaître devant les progrès de l'histopathologie paraissant établir que le cancer représentait une lésion purement locale. Mais, après cette période prolongée de discrédit, parfois injuste, elle vient d'être rénovée et emprunte un intérêt spécial :

1° *Aux récents progrès de la sérologie des tumeurs.* — Celle-ci a réussi, après de nombreux tâtonnements, à déceler des modifications diverses (pH, etc...) dont le lien avec les états précancéreux ou cancéreux paraît acquis, encore que leur interprétation reste discutée.

2° *Aux études expérimentales montrant que l'action*

cancérigène du goudron en applications cutanées peut s'exercer sur les tissus viscéraux par voie générale;

3^o Aux progrès réalisés par la radio et radiumthérapie.

— Ils permettent, grâce à la pratique aujourd'hui courante des biopsies successives, de préciser la signification et les modifications du terrain cancéreux local. En effet, ce dernier, au lieu d'être détruit comme dans la thérapeutique chirurgicale, se reconstitue rapidement. On pourra donc dans l'avenir aborder, sinon régler, la question fondamentale dominant tout le problème du cancer et qui est la suivante : le malade en apparence guéri reste-t-il ou non cancéreux, c'est-à-dire exposé à une nouvelle tumeur primitive de l'organe déjà atteint ou d'un autre jusqu'alors indemne ?

PREMIÈRE PÉRIODE.

Antérieurement à l'étude micrographique des tumeurs, on trouve déjà à mentionner quelques observations, dont certaines appellent des réserves. Citons par exemple :

LOUIS (*Mém. Acad. Chir.*, t. V. p. 21) : Cancer de la dure-mère et du fémur.

PORTAL (*Anat. méd.*, t. IV, p. 40) : Cancer des deux mamelles et de la glande lacrymale.

SAINT-AMAND (*J. de Méd. chir. et pharm.*, t. XXVIII, p. 379) : Cancer mamelle et humérus.

Les premières études relatives aux T. P. M. suivent

de près l'application de l'histologie à l'étude des tumeurs (*Mémoire de BROCA à l'Acad. de Médecine*, 1862 ; *Traité de Pathologie chirurgicale de BILLROTH* (1860) et d'*Anatomie pathologique de ROKITANSKY* (1865). Nous citerons pour cet historique Mlle LAFFORÊT, dont l'étude a été faite comme la nôtre au laboratoire de M. PEYRON (1928) : « *Il est évident, dit-elle, qu'antérieurement à l'ère micrographique de l'étude des tumeurs, la notion des tumeurs multiples se trouvait virtuellement incluse dans celle de la diathèse néoplasique, cette dernière théorie s'étant naturellement adaptée aux diverses conceptions qui ont régné successivement dans l'histoire de la médecine au sujet du cancer. A l'époque de HUNTER, par exemple, les diverses variétés de tumeurs procédaient d'un même point de départ : un épanchement de lymphé plastique qui était susceptible de constituer ultérieurement les tissus les plus divers. Les premières études de pathologie cellulaire permettant de juxtaposer la structure des tumeurs à celle des tissus normaux n'éclairèrent pas immédiatement la question ; on resta longtemps avant de distinguer les localisations multiples d'un même processus (épithélioma cutané, par exemple) des tumeurs distinctes proprement dites* ».

Les premières devraient être surtout mises en évidence par les études initiales de VOLKMANN sur les cancers cutanés multiples dans l'industrie du goudron et de la paraffine. Quant aux secondes elles se multiplièrent d'abord de façon excessive en raison de l'insuffisance des études histologiques qui permettait d'inclure dans les T. P. M. de simples cas de métas-

tases. C'est à cette première période que correspondent en France les études de VERNEUIL et de ses élèves, en particulier de SAUCE et RICARD. Pour VERNEUIL et pour BAZIN, écrit RICARD, *tout néoplasique est arthritique et les néoplasmes, quelques différents qu'ils puissent être par leur nature, leur évolution, leur influence sur l'organisme, sont et demeurent une dépendance de l'arthritisme dont la diathèse néoplasique n'est qu'une des innombrables manifestations*, et plus loin : *Notre thèse rentre dans cette doctrine, elle veut démontrer à l'aide d'un certain nombre de faits attentivement examinés, que c'est à une seule et même diathèse qu'appartiennent la genèse et l'évolution de tous les néoplasmes ; en d'autres termes nous avons pour but de démontrer la diathèse néoplasique par l'étude de la pluralité des néoplasmes, laissant à d'autres le soin d'étudier ce que peut être cette diathèse néoplasique et quelle place elle peut occuper dans le cadre nosologique.*

Pour comprendre les difficultés qu'allaient précisément apporter à RICARD les idées de son maître, il suffit de reproduire la classification envisagée par ce dernier pour les T. P. M. : il distinguait les groupes suivants :

I. Homéo-histiques si les néoplasmes ont la même composition anatomique, exemple : ostéomes multiples, névromes multiples, etc...

II. Hétéro-histiques s'ils sont de structure différente, exemple : coïncidence chez un même sujet d'un lipome, d'un polype fibreux et d'un carcinome.

III. Mono-organiques, quand ils siègent dans un

seul et même organe, exemple : plusieurs myomes dans l'utérus, plusieurs adénomes dans un seul sein, plusieurs kystes dans un ovaire.

IV. Mono-types, uni-régionnaires, quand ils sont réunis dans une même région, exemple : loupes multiples du cuir chevelu, lymphadénome du cou, de l'aisselle.

V. Mono-systématiques, quand ils n'envahissent qu'un seul système, exemple : les lipomes multiples.

VI. Poly-organiques quand ils occupent plusieurs organes semblables ou différents, exemple : kystes dans les deux mamelles, polypes des deux fosses nasales, enchondromes multiples.

VII. Poly-topes (multi-régionnaires) quand, partis d'un point, ils gagnent les régions plus lointaines, exemple : épithélioma du gland avec lymphangite dorsale et adénopathie inguinale.

VII. Poly-systématiques. C'est le cas pour les néoplasmes dont les foyers se dispersent dans tous les systèmes, exemple : cancer de la glande mammaire engorgeant les ganglions lymphatiques et formant des dépôts secondaires dans les poumons, les os ou les muscles.

IX. Synchrones quand ils existent en même temps, cas ordinaire qui sert précisément à démontrer la pluralité des néoplasmes apparaissant à des époques plus ou moins éloignées et n'ayant jamais coexisté. On trouvera plus loin des exemples de ces néoplasmes hétérochrones. L'un des plus remarquables est celui d'une dame atteinte, opérée et guérie en 1878

d'un adénome sudoripare de la face, atteinte et guérie en 1888 d'un polype utérin, atteinte d'un cancer du sein en 1884.

X. Homéliques ou hétérelïques : terme nécessaire pour indiquer l'apparition simultanée ou successive de plusieurs néoplasmes.

« Le premier cas se conçoit quand il s'agit de néoplasmes susceptibles de se généraliser, mais qui ne se réalisent qu'à une certaine période de la maladie ; un cancer primitif apparaît d'abord unique ; plus tard se montrent des cancers secondaires qui, pouvant dater du même jour et ayant par conséquent le même âge, seront homéliques. »

Comme on le voit, la plupart de ces groupes ne tiennent pas compte de la distinction actuelle entre tumeur primitive et métastases, c'est pourquoi BARD dans son étude critique ultérieure ne devait retenir comme probantes que deux des observations de RICARD :

Squïrrhe du sein chez un homme opéré 15 ans auparavant pour cancroïde de la lèvre.

Cancer du foie et sarcome utérin simultanés. Dans cette conception d'une diathèse néoplasique générale, VELPEAU se heurtait à l'Ecole anatomique de CRUVEILHIER qui préférait rester sur le terrain solide des faits et commençait à l'aide de l'histologie la dissociation du groupe encore diffus des tumeurs. Nous empruntons à RICARD la citation suivante :

« Les progrès de l'étude anatomique spécifiant les caractères de structure particuliers à chaque néo-

plasme établirent une barrière infranchissable entre chacun d'eux. Ce fut le règne de la spécialisation à outrance. Non seulement pour l'Ecole de CRUVEILHIER (1) deux tumeurs d'organisation différente et de trames diverses étaient radicalement différentes et ne pouvaient sous aucune influence se transformer l'une en l'autre ; mais les terrains sur lesquels l'une et l'autre avaient germé étaient foncièrement dissemblables et antagonistes entre eux.

« C'est ainsi qu'on osait, tant la coïncidence de corps fibreux et de cancers utérins était jugée exceptionnelle, affirmer à toutes les femmes atteintes de fibromes de la matrice qu'elles avaient au moins l'avantage, dans leur infirmité, de n'avoir pas à redouter le cancer. »

Enfin RICARD achève son mémoire par une étude sur l'hérédité groupant diverses observations de familles à cancers. Il s'agit toujours, (comme dans l'observation célèbre de BROCA), de cancers de types divers. On sait, au contraire, que les études modernes relèguent actuellement au second plan l'hérédité des tumeurs multiples en cherchant de préférence les cas d'hérédité restreinte à un ou deux types (2) et

1. CRUVEILHIER insiste en effet « pour que cette consolation ne soit jamais refusée aux malades » et il revient à nouveau dans la discussion du 9 janvier 1844 à l'Académie de Médecine sur l'incompatibilité des fibromes et des cancers mammaires. On verra plus loin que les liens éventuels entre les tumeurs distinctes de l'appareil génital et de ses annexes peuvent s'interpréter à l'aide des synergies endocrines.

2. Notons l'importante étude de SCOTT WARTHIN (*J. of Cancer Res.*). Le regretté pathologiste américain de l'Université

surtout à un type spécial particulièrement rare tel que le neuro-épithéliome de la rétine (v. sur la question l'étude critique de PEYRON, SURMONT et PÉCHENARD, *Rev. de Path. comparée*, 1926).

DEUXIÈME PÉRIODE.

Au travail important de RICARD, marquant bien les tendances doctrinales d'une époque, succédèrent dans les divers pays de nombreux mémoires apportant des cas divers généralement en nombre restreint, mais ordinairement démonstratifs, échappant aux critiques précédentes, en raison des progrès rapides de l'histo-pathologie des tumeurs. Bornons-nous à énumérer ceux de BECK (1883), de PODROUSSAK (1887), de MICHELSON (1889), de RUGEL (ces deux derniers appelant des réserves, car ils sont moins sévères au point de vue critique que les précédents), de BARD, de MERCANTON, de SCHIMMELBUSCH (mémoire démesurément étendu reprenant l'étude des cancers de la paraffine), de LETULLE (T. P. M. du tube digestif), de WALTER (1896, 6 cas), de WELS (1901, 17 cas), de WOOLEY (1903, 26 cas).

TROISIÈME PÉRIODE.

On peut rattacher enfin à *la période actuelle* des travaux encore plus nombreux et de valeur inégale et d'Ann-Arbor a minutieusement étudié pendant trois générations une famille montrant une proportion énorme de cancers, presque exclusivement utérins chez la femme et du tube digestif chez l'homme.

qui se distinguent de la période précédente, moins par la chronologie que par l'apparition de deux éléments nouveaux : statistiques soigneuses et étendues groupant les matériaux d'autopsie des instituts anatomo-pathologiques, utilisation des faits nouveaux apportés par la pathologie expérimentale ou comparée.

Citons parmi les travaux de langue allemande ceux d'OBERNDORFER (1905), de REDLICH (1907), de GOTTING (1909), d'EGLI, 1914, Inst. de Path. de Bâle), d'HARBITZ (1916, Inst. de Path. de Stockholm), HEDDINGER (1923), PUHR (1), HONIGSMANN, RIEDER, SIEBKE (1926) (2).

Dans la littérature de langue anglaise on trouve surtout des travaux américains : BARTLETT (1914),

1. L. PUHR, *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1926. Le travail est basé sur l'étude de 6718 autopsies durant ces 21 dernières années. L'auteur trouva des tumeurs dans 1559 des cas (soit 23,2 %) et parmi eux 219 cas de tumeurs multiples (soit 14 %). Il arrive à cette conclusion que les tumeurs multiples sont encore assez fréquentes, mais l'étude de ces tableaux montre que PUHR fait rentrer dans les cas de tumeurs proprement dites l'hypertrophie prostatique, les adénomes de la surrénale et le goitre.

De cancers multiples l'auteur ne rapporte en fait que 5 cas.

1° Coexistence de deux ou plusieurs tumeurs malignes.

2° Coexistence de une ou plusieurs tumeurs bénignes avec une tumeur maligne.

2. SIEBKE, *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1926. Etude critique de 53 cas anciens et de deux personnels. L'auteur en arrive à cette conclusion que les tumeurs malignes multiples s'observent surtout après 70 ans et rarement au-dessous de 50 ans. Il est aussi conduit à admettre que le développement est en rapport avec une grande diminution de résistance de l'organisme. La cachexie est particulièrement rapide et ordinairement les métastases n'ont pas le temps de se développer, leur fréquence serait plutôt restreinte, 1 % de toutes les autopsies des cancéreux. L'auteur considère

OERBERS, Major RALPH (1918), OWEN (1921), HELLY (1924), SEECOP, CLAYTON (1927), HANLON (1931).

En Angleterre, études de TAYLOR et TEACHER, puis de MURRAY qui apporta le premier dans cette question des arguments tirés du cancer du goudron.

En Italie citons : MONZARDO, MATRONOLA (que nous n'avons pu consulter), BILELLO et MONTAMINO (1931).

L'étude de SIKL (1927), Inst. de Path. de Prague, est probablement la première dans la littérature tchécoslovaque.

On trouve en France les mémoires de SABRAZÈS (1923), DUJARDIN (1926) et surtout l'étude de LAFORÊT (1928) qui offre une importance particulière, car elle est la première à avoir vérifié et juxtaposé les divers documents cliniques ou expérimentaux dominant l'évolution de la question. Soulignons également l'importance du mémoire de ROGER et CRÉMIEUX (1929) sur les T. P. M. du système nerveux, envisageant d'ailleurs la question plutôt du point de vue de la pathologie nerveuse que de la cancérologie.

Enfin les études contemporaines ont groupé des documents de pathologie comparée. Il faut souligner l'importance :

1° De l'étude de pathologie générale de GOODPASTURE (1918). Dans son travail, le premier de cet ordre, le pathologiste américain étudie chez le

que les T. P. M. sont favorables à l'hypothèse d'une prédisposition d'ordre général.

Dans un mémoire ultérieur (*Deutsche med. Woch.*, 1926, 52, p. 471), SIEBKE apporte deux cas nouveaux de T. P. M. de l'estomac et de l'utérus.

chien, les états pré cancéreux et les tumeurs malignes dans leurs rapports avec la sénilité.

2° De l'étude statistique et anatomo-pathologique de COHRS (1926) groupant les documents de l'Inst. path. Vétérinaire de Berlin.

DIVISION DU TRAVAIL

L'étude critique des problèmes divers posés par les T. P. M. exige, au préalable, le groupement par catégories distinctes des nombreuses observations publiées, toutes celles qui appellent les réserves en ce qui concerne la nature histologique étant naturellement éliminées.

LIVRE I

Le livre I envisage des cas qui ne représentent pas à proprement parler de véritables T. P. M. à types distincts, savoir :

Chapitre I. — Localisations multiples d'une même néoplasie congénitale ou acquise.

Chapitre II. — Tumeurs symétriques d'un même organe.

Chapitre III. — Tumeurs distinctes d'un même organe.

LIVRE II

T. P. M. d'un même appareil.

LIVRE III

T. P. M. dans des appareils distincts.

LIVRE IV

T. P. M. en pathologie comparée.

LIVRE V

*Etude synthétique et déductions pour l'étiologie
et la pathogénie des tumeurs.*

LIVRE I

CHAPITRE PREMIER

LOCALISATIONS MULTIPLES D'UNE MÊME TUMEUR

Nous nous bornerons à une simple mention de ces faits qui ne touchent pas directement à notre sujet.

A. — TUMEURS BÉNIGNES.

Très nombreux exemples ; lipomes (1), fibromes, xanthomes (2), ostéomes, exostoses et chondromes, papillomes multiples de la gastrite polypeuse (3), poly-

1. Voir, pour les lipomes multiples, l'important travail d'HARBITZ (*Ziegl. Beitr.*, 62, p. 503, 1916).

2. Bonne étude de BURN : *Etiology of Xanthoma Multiplex* (*Arch. of Dermat.*, 1920).

3. ACHMANN (*Canad. Med. Ass. J.*, 1930, p. 391) vient d'apporter une importante étude sur l'adénopapillomatose multiple ou polypose de l'estomac. Il y décrit les deux variétés : polypoïde et en nappes et apporte un cas personnel montrant les divers stades de dégénérescence maligne. Celle-ci s'observerait dans 25 % des cas. Littérature, 88 observations.

pose colique, parfois héréditaire ou familiale, à transformation cancéreuse fréquente.

Noevi cutanés pigmentaires. — Multiplicité fréquente ; lorsqu'ils sont situés dans la région mammaire ou sur le trajet de la ligne axillaire, ils peuvent représenter des mamelons accessoires.

Noevi vasculaires. — Angiomes multiples cutanés et angiomatose viscérale. Ils peuvent parfois intéresser certains viscères (foie, rate, système réticulo-endothélial, etc...) ou s'étendre aux os (vertèbres). Dans d'autres cas les lésions ont plutôt un caractère régional.

Ainsi ULLMANN (*Dermat. Woch.*, 1931, 92, p. 369) vient de publier une intéressante observation d'angiomes multiples intéressant les lèvres, la muqueuse buccale et la langue. Plusieurs membres de la même famille présentaient cette lésion.

A signaler les progrès récents de nos connaissances sur l'angiomatose multiple des centres nerveux et de la rétine, coexistant parfois avec une angiomatose de la face.

HARBITZ vient de consacrer une importante étude à ces angiomatoses à foyers multiples et en particulier aux maladies de VON HIPPEL et de LINDAU (coexistence d'angiomes dans le cerveau et dans la rétine ou mieux la choroïde). Elles sont souvent héréditaires (sujets jeunes) et représentent, après les gliomes, la cause la plus fréquente des lésions kystiques du cercelet. On a émis l'hypothèse que la

malformation du mésenchyme vasculaire (angioblaste) qui les détermine se produirait au cours du troisième mois. Le savant pathologiste norvégien note d'autre part que l'angiomatose multiple intéresse le plus souvent les organes faisant partie du système réticulo-endothélial et plus rarement l'intestin ou le système nerveux. Elle peut s'associer à la neurofibromatose, à diverses variétés de sarcome, aux lymphangioendothéliomes multiples de l'intestin et à la polypose gastrique. Il en décrit deux cas d'un grand intérêt développés chez des hommes de 24 et 36 ans, ayant déterminé la mort après un tableau clinique analogue : ascite, distension de l'abdomen, douleurs épigastriques, dégénérescence angiomateuse kystique presque totale du foie.

Beaucoup plus rares sont les *myomes multiples* des viscères correspondant à une néoformation générale du tissu musculaire lisse (utérus, intestin, rein, prostate, etc.). Parmi les rares cas observés, certains sont discutables et représentent des métastases.

ANTONOW, A. — *Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1930, p. 173.

Femme 21 ans. Tumeurs myomateuses multiples : estomac, poumons, épiploon, ligament gastrocolique.

Histologiquement : cellules musculaires non adultes, infiltrant les tissus voisins.

B. — TUMEURS A MALIGNITÉ ÉVENTUELLE OU HABITUELLE.

I. — *Nombreux exemples*
pour les épithéliomes cutanés (1).

1° *Du type épidermoïde.* — Cancer de l'industrie du goudron et de ses dérivés (maladie du brai, ramoneurs, paraffine, etc.) de l'arsenic, des rayons X (pour ces derniers, localisations successives autant que simultanées), épithéliomes greffés sur lupus, psoriasis (2), sur la séborrhée ou kératose sénile (études récentes de dermatologistes américains (v. Hookey, *Arch. of Dermat.*, 1931, t. XXIII).

2° *Du type baso-cellulaire (3).* — Signalons en particulier le cas curieux de PAUTRIER et ARCHAMBAUD (*Bull. Ass. du Cancer*, 1928) relatif à une malade présentant depuis 23 ans plus de 200 foyers d'épithélio-

1. Voir PICCARDI, *Epitheliomi cutanei multipli maligni in sogetto giovane* (*Giorn. Ital. d. mal. vener.*, 1924, p. 338); NICOLAS et MASSIA, *Lésions hyperkératosiques disséminées avec épithéliomas multiples* (*Bull. Soc. franç. Dermat.*, mars 1931).

2. Voir les observations de CURTH (*Dermat. Zeitschr.*, 1931) et de HAHN, *Dermat. Woch.*, 1930, p. 430 (dans cette dernière, basocellulaire multiple).

3. Voir les mémoires suivants : KETRON et GOODMAN, *Multiple lesions of the skin apparently of epithelial origin resembling clinically mycosis fungoides* (aspect de nids baso-cellulaires) (*Arch. of Dermat.*, 1931, novembre); FRED WISE, *Multiple superficial benign epithelioma* (*Arch. of Derm.*, 1929); CAROL, *Carcinosis cutis multiformis verrucosae*. (*Arch. f. Derm.*, 1926, t. CLII); DANLOS et FLANDIN, *Epithéliomatose baso-cellulaire généralisée* (*Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1909, p. 379).

mas appartenant à 5 variétés histologiques de type baso-cellulaire.

3° *Deux types différents* : épidermoïde pour les uns, baso-cellulaire pour les autres, éventualité plus rare, mais incontestable.

Le mémoire récent de FESSLER apporte des données intéressantes sur la coexistence d'épithéliomas cutanés multiples de types distincts. Il signale trois cas de tumeurs doubles de structure différente (*Dermat. Woch.*, 1931, 93, p. 1297).

4° *Lésions spéciales de la maladie de Bowen*. — Pré-cancer suivant les uns ou cancer d'emblée suivant les autres.

5° *Cancers parfois multiples de xéroderma pigmentosum*. — Types distincts suivant les cas et susceptibles de coexister sur un même individu : épidermoïde, baso-cellulaire, mélanique. Se reporter pour cette question à la récente monographie de LARABI, *Action cancérigène de la lumière solaire* (Thèse Paris, 1932, travail du laboratoire d'A. PEYRON).

6° *Tumeurs mélaniques malignes*. — Ici les cas d'évolution simultanée de T. P. M. vraies sont exceptionnels et résultent plutôt d'une généralisation méconnue. ABERASTURIE de Montevideo (*Bull. Inst. Med. Exp. pour le Cancer*, 1924) a publié un cas d'intérêt exceptionnel de T. P. M. apparues chez un adulte au niveau du tégument sain sans malforma-

tions préalables. Elles offraient la structure d'un épithélioma d'apparence mixte baso-cellulaire et mélanique.

7° *Variétés diverses.* — Mentionnons : *a)* les épithéliomas calcifiés, parfois multiples ; *b)* l'épithélioma adénoïde cystique (maladie de BROOKS), maladie congénitale souvent familiale et à transformation maligne correspondant vraisemblablement à une malformation initiale de l'appareil pilo-sébacé ; *c)* l'idradénome verruqueux fistulo-végétant, curieuse dysembryoplasie ordinairement bénigne, mais qui se transforme parfois en épithélioma. Son origine est restée longtemps méconnue. Dans la région cervicale ses lésions superficielles d'apparence fistuleuse en avaient imposé pour une malformation d'origine branchiale. Les études de CIVATTE et PEYRON (Thèse de PLANTEVIN, Paris, 1927 et *Bull. Ass. Cancer*, 1928) ont établi que les lésions étaient constituées d'ébauches sudoripares malformées. On peut observer des localisations multiples en des points divers.

II. — *Embryomes à tissus multiples.*

Leur multiplicité est bien connue au niveau de l'ovaire ; elle est liée ici à leur origine parthénogénétique. Ce fait vient d'être définitivement établi dans l'étude fondamentale de PEYRON, LELIÈVRE et CORSY :

La parthénogenèse dans l'ovaire des Mammifères et le problème de l'origine des embryomes (*Bull. Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, t. XIV, n° 8 nov. 1927).

Pour les embryomes représentant une gémellité parasitaire monozygotique, comme ceux du coccyx, il ne saurait être question de tumeurs multiples. Mais on observe, dans certains cas de gémellité familiale entraînant une tumeur congénitale, des localisations variables suivant les individus frappés (région coccygienne ou naso-frontale comme dans le cas célèbre de

Pour les embryomes vraisemblablement pathénogénétiques qui se développent chez l'homme, par exemple dans le testicule, la multiplicité est douteuse pour des raisons d'ordre théorique. Le seul cas jusqu'ici publié est celui de LAUSCH (*Virch. Arch.*, 234) chez un homme de 21 ans (localisations décrites comme distinctes dans la région rétro-péritonéale et dans le testicule, dont les premiers doivent représenter vraisemblablement une métastase).

III. — *Tumeurs épithéliales de divers appareils.*

Appareil digestif. — a) la multiplicité de certaines tumeurs argentaffines de l'intestin grêle est rare mais incontestable (1).

1. Antérieurement aux belles études de MASSON qui ont montré l'origine de ces tumeurs aux dépens d'éléments des glandes de LIEBERKUHN, leur nature particulière avait été soupçonnée en raison surtout du contraste entre la bénignité habituelle et l'infiltration d'apparence carcinomateuse. BUNTING (*Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1904) avait réuni plusieurs cas, dans lesquels la néoplasie présentait des localisations multiples, dans la sous-muqueuse :

b) Certains épithéliomes du côlon et du rectum sont multicentriques. Nombreuses observations dans l'étude de NORBURY (*Proc. of the Roy. Soc.* déc. 1930), les unes apportées par cet auteur, les autres par LOCKHARDT, MUMMERY dans la discussion. Ils représentent suivant les cas :

a) deux tumeurs plus ou moins simultanées mais distinctes et assez éloignées, ex : angle colique et rectum, cœcum et rectum ;

b) Des polypes adénomateux multiples étendus sur une longueur variable, parfois du cœcum à l'anus, et dont un ou plusieurs montrent la dégénérescence maligne au moment de l'examen clinique (recto-sigmoïdoscopie) ;

c) De nouvelles tumeurs primitives (et non des récidives) apparaissent après l'ablation d'une première tumeur au bout d'un intervalle parfois très long, par exemple dans les cas suivants :

Homme 37 ans. — Extirpation d'un ca. du rectum, 18 ans après nouvelle tumeur primitive développée sur une hauteur de 11 cm.

2 cas de LUBARSCH.

1 cas de NOTTHAFT.

1 cas de WALTER.

2 cas de HOBERNDORFER.

Et plusieurs cas personnels.

Depuis lors, WEDD (*Bull. of Middlesex Hosp.*) en a publié un cas particulièrement typique.

Homme 53 ans. — Extirpation d'un ca. du côlon : ca. du rectum 8 ans après.

Femme 70 ans. — Extirpation d'un ca. sygmoïdien ; polype rectal malin 5 ans après.

Femme 60 ans. — Extirpation d'un ca. rectal ; 7 ans après, adénome du côlon transverse.

Femme 63 ans. — Extirpation d'un ca. rectal ; ca. estomac 5 ans après.

Homme 43 ans. — Extirpation d'un ca. rectal ; ca. du côlon 13 ans après.

d) Dans l'adénocancer hépatique greffé sur cirrhose le nombre des foyers de transformation peut être considérable ou même difficile à évaluer.

IV. — *Système nerveux.*

La multiplicité des lésions de la neurofibromatose périphérique et leur transformation éventuelle en un point localisé sont bien connues. Dans le système nerveux central les T. P. M. parfois greffées sur des malformations congénitales sont groupées plus loin dans un chapitre spécial.

V. — *Sarcomes du tissu conjonctif.*

Ces diverses variétés de sarcomatoses cutanées, en particulier le type hémorragique de KAPOSI dont la

pathogénie reste toujours discutée, sont parfois polycentriques. Au niveau des organes lymphoïdes et myéloïdes, les localisations multiples des diverses variétés néoplasiques (lymphocytomes vrais, réticulo-endothéliomes, myélomes, maladie de HODGKIN et hyperplasie simple, etc...), sont bien connues et leur interprétation soulève d'ailleurs des problèmes difficiles. Dans les véritables néoformations malignes il est parfois impossible d'établir s'il s'agit de localisations multiples (cas les plus fréquents) ou de métastases.

VI. — *Tumeurs du tissu cartilagineux et osseux.*

Les exostoses ostéogéniques multiples qui représentent des malformations ordinairement apparues dès l'enfance, se compliquent secondairement de chondromes parfois malins. De façon générale, on connaît depuis longtemps la multiplication des chondromes et leur caractère parfois familial ou héréditaire. L'ostéite fibreuse kystique ou maladie de Recklinghausen qui est tantôt localisée, tantôt généralisée, peut conduire rapidement au sarcome. On sait aujourd'hui qu'elle est en rapport avec une hypersécrétion des parathyroïdes (Voir HUNTER-DONALD, « Hyperparathyroïdisme; generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata ». *Proc. Roy. Soc. Med.*, 24, p. 486, 1931).

MANDL a publié en 1925 la première observation

d'amélioration des lésions après l'ablation de l'adénome parathyroïdien.

Il existe deux autres affections des os voisines de la précédente par leurs caractères cliniques ou anatomopathologiques (fibrose) : la *maladie de Paget*, ou ostéite déformante et le *Leontiasis ossea* ; mais on n'y retrouve pas les troubles du métabolisme du calcium.

CHAPITRE II

TUMEURS SYMÉTRIQUES DANS UN MÊME ORGANE

A. — GLANDE MAMMAIRE.

La fréquence des tumeurs bilatérales varie de 2 à 9 % suivant les statistiques, ces divergences s'expliquant d'ailleurs facilement par le fait que certains cas représentent en réalité une métastase. Lorsque les tumeurs ont apparu simultanément, leur indépendance reste plus vraisemblable.

B. — OVAIRES.

Bilatéralité fréquente dans les tumeurs papillifères du revêtement péritonéal. S'observe aussi dans les kystes et tumeurs wolffiennes.

C. — TROMPES.

LEROUX a publié récemment (*Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1922) un cas d'épithélioma bilatéral auquel il assigne, sans pouvoir l'établir d'une façon rigoureuse, une origine dysembryoplasique.

D. — TESTICULES.

Bilatéralité assez souvent notée dans l'épithéliome séminifère du testicule ectopique. Rappelons que les statistiques de l'Institut Pasteur (BORREL, CESARI, MASSON et plus récemment PEYRON) ont mis en évidence l'extraordinaire fréquence du séminome sur le testicule ectopique du cheval.

E. — SURRÉNALES.

Depuis le cas ancien de WOOLEY (1903) bilatéralité souvent notée, mais pas toujours avec vérification anatomo-pathologique rigoureuse.

PEPINO (*Minerva med.*, I, 400, 1931).

A trouvé à l'autopsie d'une femme de 63 ans, deux tumeurs surrénales de types différents : d'un côté fibrosarcome, de l'autre hypernéphrome. Pas de métastases.

G. — REINS.

Bilatéralité assez souvent notée.

CHAPITRE III

TUMEURS DISTINCTES DANS UN MÊME ORGANE

Le cas n'est pas très rare lorsqu'une des deux représente une néoformation bénigne ou une malformation (par ex. angiome du foie avec épithéliome). Par contre, l'association de deux tumeurs malignes et surtout de deux épithéliomes est exceptionnelle.

Par exemple, SIKL, de Prague, a observé côte à côte sur une corde vocale un adéno-carcinome et un cancroïde (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1927). C'est sur la peau, dans la glande mammaire et l'utérus que la plupart des cas ont été signalés.

1° Dans la glande mammaire (nombreux cas à reviser), il s'agit le plus souvent de la simple prédominance suivant les points, ici de l'élément épithélial, là de l'élément sarcomateux d'une même tumeur de type mixte (tumeur bénigne transformée).

2° Dans l'utérus: Association de myome et d'épithéliome ; fréquence variable suivant les statistiques.

KLAUS (*Casopis lek.*, 1925), donne les chiffres sui-

vants : sur 2.216 hystérectomies, 859 ca. du col (39 %), 234 ca. corps (10,6 %), myomes avec ca. du col 21 (0,9 %), myomes avec ca. du corps 11 (0,4 %), myomes seuls 1.091 (49,3 %).

Mentionnons, dans le testicule, un fait d'un grand intérêt, dont l'observation jusqu'ici unique est due à MÉNÉTRIER, HARTMANN et PEYRON (*Bulletin Assoc. du cancer*, 1922). Coexistence d'un embryome (réduit aux formations chorio-placentaires) et d'un petit séminome au début, probablement secondaire au développement du précédent, par irritation des tubes séminifères. Jusqu'ici, on ne connaît pas, dans l'ovaire, de cas analogue de néoformations de tissus locaux au voisinage de l'embryome.

Ce chapitre des T. P. M. d'un même organe pourrait, par contre, s'étendre, si on y comprenait l'étude des épithélio-sarcomes qui s'observent surtout au niveau du corps thyroïde, de l'œsophage, de l'utérus, de la mamelle, de la prostate, etc. En fait, nous laisserons de côté cette question spéciale, nous bornant à rappeler qu'elle touche à deux problèmes fondamentaux, l'un de l'embryologie générale des tumeurs (métaplasie épithélio-mésenchymateuse, études de PEYRON avec ALEZAIS, MASSON et MÉNÉTRIER, etc.), l'autre de l'étude expérimentale des greffes (épithélio-sarcomes mammaires de la souris).

LIVRE II

COEXISTENCE DE TUMEURS MULTIPLES DANS UN MÊME APPAREIL

A. — APPAREIL DIGESTIF.

a) Types histologiques voisins ou identiques : épithéliomas

BESCHE. — *Nork. Mag. f. Laegev.*, 1908, 5 R., V, 533.

Jéjunum et iléon.

BORCHHARDT. — Cas décrit par Kurkiewiez. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1913, XXXVI, 1204.

Estomac et côlon descendant.

BUCHU. — *Beitr. zur path. Anat.*, 1893, XIV, 71.

Estomac et côlon descendant.

BUNTING. — *J. Hopkins Hospital Bull.*, 1904, XV, 392.

Homme, 59 ans.

Tumeurs de l'iléon-cæcum-côlon sigmoïde.

Adénocarcinome à cellules cylindriques (en réalité carcinoides).

DEVIS ET GALLAVARDIN. — Pylore et rectum.

FEILCHENFELD. — *Inaugural. Dissertation.* Berlin, 1904,
2 cas.

Estomac et rectum.

Estomac et duodénum.

HAUSER. — *Ziegl. Beitr.*, 1903, t. XXXIII.

Estomac et rectum.

LANNOIS ET COURMONT. — *Société médicale de Lyon*, 1894, XXXIII, p. 197.

Cardia et duodénum.

RIEDER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1925, 135, p. 179.

Ca. de l'angle supérieur du côlon ; 11 ans plus tard, ca. du pylore.

Ca. du rectum, 20 ans plus tard ca. primaire de l'estomac.

RICHON-JEANNENEY. — *Bull. de la Soc. de Méd. et de Chir.*, Bordeaux, 1927.

Ca. de la lèvre et de l'œsophage.

b) Types histologiques différents.

ABESSER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1904, p. 610.

Homme, 54 ans.

Sarcome de l'épiglotte (ablation). Un an et demi plus tard : ca. de la langue.

ABESSER. — *Dissert. Berlin*, 1886.

Homme, 69 ans.

Ca. de la langue et du jéjunum.

BILELLO et MONTAMINI. — *Tumori*, 1931.

Homme, 67 ans.

Ca. œsophagien infiltrant à disposition alvéolaire et cancer du rectum (autopsie).

— Homme, 71 ans.

Ca. épidermoïde de l'œsophage. Ca. de l'estomac avec volumineux éléments syncytiaux et cellules géantes (autopsie).

EICHBAUM. — *Inaugural. Dissert. Greifswald*, 1904.

Ca. de l'œsophage et de l'estomac.

FRAGENHEIM. — *Arch. f. path. Anat.*, 1906, CLXXXIV.

201.

Homme, 60 ans.

Ca. du voile du palais.

A l'autopsie, épithélioma colloïde, tumeur de la région iléo-cæcale.

GOTTING. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1909, VII, 675.

Ca. du larynx, du rectum et de l'estomac.

HANSEMAN. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1904, I, 183.

Ca. de l'œsophage et de l'estomac. Ca. de la langue et de l'œsophage.

ISRAEL. — *Berl. klin. Woch.*, 1883, p. 683, langue et jéjunum.

KEDING. — *Thèse Greifswald*, œsophage et estomac.

E. LEUDA. — *Wien. med. Woch.*, 1925, p. 810, 1890.

Homme, 54 ans.

Ca. de l'amygdale. Ca. de l'œsophage au début.

PIGNAL. — *Thèse Lyon*, 1907 œsophage et estomac.

REUTTER. — *Thèse Lausanne*, 1901, œsophage et estomac.

ROSENBAACH. — *Arch. f. path. Anat.*, 1905, CLXXXIX, 567.

Ca. de l'œsophage. Ca. du pylore.

SCHEEL. — *Aarberetning*, I, 1904, fra Kommunkorpitem, Sektionstue (*Bibliot. f. Laeger*, 1905, VI, 390).

Ca. de l'estomac et du foie.

SCHILLER. — *Berlin klin. Woch.*, 1898, p. 906.

Homme, 62 ans.

Sarcome de l'épiglotte. Ca. de la langue.

THIERFELDER. — Décrit par Walter, *Inaugural. Dissert. Berlin*, 1896.

Ca. de l'œsophage. Sarcome spino-cellulaire de l'estomac.

SCOTT WARTHIN. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 6 mai 1899.

Homme, 54 ans.

Adénome intestin et estomac.

Papillome vésicule biliaire.

WALTER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1895.

Homme, 30 ans.

Sarcome de l'estomac, cancer de l'œsophage

Femme, 38 ans.

Cancer du pancréas, sarcome du foie.

c) Coexistence de tumeurs dans le tube digestif d'une part
et ses annexes de l'autre.

BILELLO et MONTAMINI. — *Tumori*, 1931.

Femme, 64 ans.

Epithéliome du foie de type cylindrique provenant du canal hépatique et épithéliome gastrique au début (autopsie). Réserve par les auteurs eux-mêmes sur l'indépendance des deux tumeurs.

— Homme, 38 ans.

Epithélioma épidermoïde de la cavité buccale, déjà opéré antérieurement et épithéliome du foie du type hépatome, greffé sur cirrhose (autopsie).

DIJKSTRA. — *Med. Tijds. Genesk.*, 1926, p. 27.

Femme, 82 ans.

Sarcome rectal du type fuso-cellulaire. Epithélioma de la vésicule biliaire. Développement clinique simultané. Pas d'intervention.

Autopsie.

FEILSCHENFELD. — *Dissert. Bull.*, 1904.

Ca. estomac et vésicule biliaire.

GILBERT. — *Arch. Gén. de Méd.*, 1885.

Homme.

Ca. rectum et foie.

LANNOIS et COURMONT. — *Rev. de Méd. et de Chir.*, 1894.

Homme, 77 ans.

Ca. œsophage.

Ca. ampoule de Vater.

MORITZ A. RUBEN. — *Surg. Gyn.*, 1922, p. 34.

F., 67 ans.

Ca. de la vésicule biliaire et du pylore.

SCHEEL. — Aarberetning, I, 1904, fra Kommunkorpitem
Sektionstue (*Bibliot. f. Laeger*, 1905, VI, 390).

Ca. de l'estomac et du foie.

SCOTT-WARTHIN. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 6 mai
1899.

Homme, 54 ans.

Adénome de l'intestin et de l'estomac. Papillome de la
vésicule biliaire.

B. — APPAREIL GÉNITAL PROPREMENT DIT.

1° Chez la femme.

a) Trompe, utérus, ovaire.

DERCHIA. — *Zeitschr. f. Geb. u. Gynaek.*, 1899, XXXVIII,
p. 417.

Adénocarcinome de la grande lèvre. Ca. du col.

HOFBAUER. — *Arch. f. Gynäk.*, 1898, LV, 316.

Ca. papillomateux de la trompe de Fallope.

Ca. du col.

KELLER. — *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, janv. 1927, n° 9,
p. 83.

Femme, 50 ans.

Epithélioma du corps utérin et cysto-épithéliome germi-
natif de l'ovaire gauche.

MICHELSON (Julius). — *Inaug. Dissert. Berlin*, 1889.

Epithélioma du sein, de l'utérus. Cystadénome de l'ovaire.

WALTER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1896, LIII, I.

Ca. du sein, de l'utérus. Cystadénome de l'ovaire

WEHMER. — *Inaug. Dissert. Würzburg*, 1894.

Corps de l'utérus, ovaire.

TAYLOR. — *J. Path. and Bact.*, 1909, t. XIV, 205.

Femme, 48 ans.

Corps de l'utérus et carcinome bilatéral des ovaires.

WASTAT (G.). — *Z. f. Krebsf.*, vol. 2, p. 527.

Femme, 35 ans.

Utérus, ovaire.

b) *Sein et utérus.*

AUBERTIN. — *Thèse Lyon*, 1924.

F., 46 ans.

Mastite carcinomateuse, ca. du col.

CECIL B. BEADLES. — *Transaction pathol. Soc.*, 1897,
v. XLVIII, p. 245.

a) Femme, 50 ans.

Ca. du col. Trois ans après ca. du sein droit à évolution
rapide.

b) Femme, 46 ans.

Sein. Dix semaines après métrorragies liées à un épithé-
lioma du col.

c) F., de 46 ans.

Ca. utérin ayant précédé ca. du sein.

BACKEL. — *Progr. de Chir.*, 1888.

Ca. sein et utérus.

CHAMBERS. — *Am. J. obstetrics*, 1913, p. 557.

Ca. bilatér. du sein.

Sarc. utérus, sarc. de peau.

MANDRY. — *Beitr. z. klin. Chir.*, 1891, VIII, 586.

Ca. sein et ovaires.

NEHKORN. — *Munch. med. Woch.*, 1901, XLVIII, 581.

Ca. sein et utérus.

c) *Sein et ovaires.*

HOWARD C. TAYLOR. — *Amer. J. of Cancer*, p. 277, 1931.

Coexistence de tumeurs du sein avec :

Cancer épidermoïde du col.....	5 cas
Adéno-acanthome probablement du col....	1 —
Adéno-carcinome du corps.....	4 —
Carcinome de la thyroïde.....	2 —
Vulve.....	1 —
Rectum.....	1 —
Tête et cou.....	4 —

RICHTER. — *Wien. klin. Woch.*, 1905, t. 37, p. 865.

Sein et utérus.

KAUFMAN. — *Virchows Arch.*, 1879, t. 75, sein et ovaire.

KLEBS. — *Handbuch der path Anat.* Bd I, 190.

Ca. du sein gauche. Sarcome fusocellulaire ovaire,

MAUDRY. — *Beitr. z. klin. Chir.*, 1891, t. 8, sein et ovaire.

VANDER VEER. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1906, III, 242.

Femme, 50 ans.

Ca. sein gauche.

Quatre ans après, kyste de l'ovaire, avec dégénérescence papillomateuse et carcinomateuse.

Un an après, kyste de l'ovaire du côté opposé sans dégénérescence.

A noter que les deux autres sœurs de la malade étaient atteintes d'un cancer du sein.

d) *Sein et vulve, épithélioma.*

BEADLES. — *Pathol. Soc. London*, 1897, p. 236.

LIVRE III

TUMEURS MULTIPLES DANS DES APPAREILS DIFFÉRENTS

A. — TUMEURS EXCLUSIVEMENT BÉNIGNES.

Les exemples sont trop nombreux pour être reproduits. Bornons-nous à en citer deux :

LEWIS PAUL. — *Med. and. Surg. reports of Boston City Hosp.*

Femme, 70 ans.

Angiome caverneux du foie et des reins. Adénome du foie, des capsules surrénales, polypes adénomateux de l'utérus, leiomyome interstitiel de l'utérus, des ligaments larges, fibrome des ovaires, nævi pigmentaires.

WERTHER. — *Dermatol. Woch.*, 1931.

Coexistence de la maladie de Pringle, de neuro-fibromatose et sclérose tubéreuse chez une femme de 27 ans, ayant présenté des crises épileptiformes à l'âge de 5 ans, de la névralgie du trijumeau et du dermographisme.

B. — COINCIDENCE DE TUMEURS BÉNIGNES
ET D'UN ÉPITHÉLIOMA.

Coïncidence fréquente, et dont nous nous bornons à donner quelques exemples empruntant un intérêt spécial à la multiplicité des tumeurs ou à une autre particularité.

BILELLO et MONTAMINI. — *Tumori*, 1931, p. 391.

Statistiques récentes de l'Institut de Pathologie et du Cancer. Milan. Notons entre autres les cas suivants :

Ca. du col utérin et ostéome du poumon.

Cystadénocarcinome ovarien et polypes muqueux du corps utérin.

Ca. du corps utérin, kystes parovariens, fibro-adénomes mammaires, myomes utérins, lipomes de la cuisse.

Ca. du pylore et tumeur perlée (tractus pharyngo-hypophysaire).

Endothéliome méningé, endothéliome pleural, adénome thyroïdien.

Ca. de la grande courbure de l'estomac, myomes et polypes de l'utérus, adénome kystique papillifère de l'ovaire.

Ca. du cardia, papillomes multiples de la peau et de la muqueuse buccale.

Ca. de la prostate et neurinome du nerf acoustique.

Ca. de la joue, hémolymphangiomes multiples de la rate, hypertrophie prostatique de la région cardio-œsophagienne, goitre, hypernéphrome et hypertrophie prostatique.

Ca. de la joue, hypertrophie prostatique et hypernéphrome.

BORST. — *Die Lehre von den Geschwülsten*. Wiesbaden, 1902, Bd. I, p. 58.

Carcinome thyroïde, fibrome du rein et de l'utérus, papillome de la peau.

CHIARI (1881). — Côlon et vulve.

FRENCKEL. — *Monatsschr. f. Geburtsh.*, 1901, t. 14, p. 683.

Sein et intestin.

HANSEMAN. — *Deutsche med. Woch.*, 1904, XXX, 119.

I. — Gliome du cerveau après une chute. A l'autopsie on trouve également un cholestéatome de la base du cerveau de date ancienne.

II. — H. 53 ans.

Ca. l'estomac.

Fibrome des cordes vocales, psammome de la dure-mère.

KIMURA. — *Japan. Jour. obst.*, 1930, p. 115).

F. 43 ans.

Ca. utérus, myomes utérins multiples, kystes ovariens et parovariens.

LANDAU. — *Münch. med. Woch.*, 1905, LII, p. 650.

Ostéome de la mâchoire, adénocarcinome de l'intestin et du rectum, fibrosarcome du sein.

SCHEVEN. — Cas décrit par Walter. *Inaug. Med. Dissert. Berlin*, 1896.

Carcinome de l'estomac, tumeur mixte du rein, psammome du corps strié gauche.

UGADALENA. — *Z. f. Krebsf.*, 1910, VIII, p. 319.

Homme, 50 ans. Carcinome du rectum avec métastases hépatiques, adénome, tumeur de l'hypophyse (Découverte d'autopsie).

VAN LEWEN. — *Arch. f. path. Anat.*, 1912, CCVII, p. 330.

Epithélioma basocellulaire de la peau. Tumeur mixte de la parotide.

WOOLEY. — *Boston Med. and Surg. Jour.*, 1903, CXLVIII, p. 1.

Gliosarcome du cerveau, endothéliome pleural, endothéliome de la capsule de Glisson.

C. — COINCIDENCE D'ÉPITHÉLIOMA ET SARCOME.

ALBERTIN. — *Lyon médical*, 1914, t. II.

Femme, 49 ans. Opérée d'un ca. du sein 6 ans auparavant.
Seize ans après, tumeur ovoïde de l'hypochondre gauche.
Diagnostic histologique : sarcome du foie.

AUERBACH. — *Inaug. Dissert. Heidelberg*, 1911.

Ca. de la vésicule biliaire, sarcome fusocellulaire de la jambe.

BEADLES. — *T. R. Path. Soc. London*, 1897, XLVII, p. 236.

Femme 55 ans. Ca. du sein. Sarcome de la peau, petite tumeur de la région iliaque.

BECK (KARL). — *Arch. f. path. Anat.*, 1909, CXCVI, p. 335.

Femme, 59 ans. Ca. de la vésicule biliaire, sarcome spino-cellulaire de la thyroïde résultant de la transformation d'un ancien ca. Fibromyome de l'utérus.

BERGER. — *Bull. Assoc. franç. Et. Cancer.*, 1930, p. 92.

Étude 1 cas de T. M. double de la grande lèvre. Volumineux épithéliome épidermoïde et petits sarcomes à cellules fusiformes juxtaposés l'un à côté de l'autre, mais sans pénétration.

BLACKBURN. — *Deutsche med. Woch.*, 1904, XXX, 1794.

Ca. de l'intestin grêle, sarcome du ligament large, myome de l'utérus.

BLACKBURN. — *Annual Report Gov. f. Insane. U. S. A.*, 1894.

Ca. de l'estomac. Sarcome méningé. Sarc. testiculaire.

CABOT. — *New. England. Med. J.*, 1930.

Fibrosarcome primitif du cerveau, ca. du pancréas.

COENEN. — *Beitr. z. klin. Chirurgie*, 1910.

Sarc. aponévrotique. Myome œsophage. Tum. hypophy-saire.

FRANGENHEIM. — *Arch. f. path. Anat.*, 1906, CLXXXIV, p. 201.

Femme, 70 ans. Tumeur de l'ovaire, endothéliome de la dure-mère.

FRANGENHEIM. — *Virchows Archiv.*, 1906, t. 184.

Endothéliome méningé. ca. ovaire.

FRANQUE. — *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gyn.*, 1899.

Femme, 48 ans.

Ca. du col de l'utérus, sarcome primaire du tissu interstitiel, métastases sarcomateuses à la surface de l'ovaire.

GRAWITZ. — *Deutsche med. Woch.*, 1904, p. 1719.

Femme, 67 ans. Myome de l'utérus, sarcome du ligament large avec métastases dans le foie, ca. de l'intestin grêle avec métastases dans les ovaires.

HANOT. — *Soc. Anatom.*, 1884.

Ca. du foie. Sarc. Utérus.

HERXHEIMER and REINKE. — *Ergebn d. allg. Path. u. path. Anat.*, 1912, XVI, II, 280.

Ca. de l'estomac, sarcome du cerveau, myome de l'utérus.

Polype de l'estomac.

JOLIKWER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 155, 142-150, 1929.

1° Sarcome du cerveau. Ca. de l'appendice, polypes de l'utérus et d'un ovaire accessoire droit.

2° femme, 42 ans, ca. estomac avec métastases et myxo-sarcome de l'ovaire. Ce cas nous paraît douteux, on peut penser pour l'ovaire à la métastase bien connue du type Krukenberg.

KRAKIEWICZ. — *Wien. klin. Woch.*, 1913, p. 1204.

Ca. œsophage, lympho-sarc. médiastin.

KRETZ. — *Wien. klin. Woch.*, 1893, p. 196.

Ca. œsophage, endothéliome, dure-mère.

LANDAU. — *Münch. med. Woch.*, 1905, p. 605.

Homme, 38 ans. Ca. du rectum, sarcome du sein.

MARKUS. — *Arch. f. Gyn.*, 1910, XCII, p. 659.

Ca. du foie et de la vésicule biliaire. Sarcome mélanique des ovaires.

NEHRKORN. — *Münch. med. Woch.*, 1901, XLVIII p. 581.

Ca. de l'utérus. Sarcome mélanique du rectum.

NEHRKORN. — *Beitr. z. klin. Chir.*, 1910, LXVIII, p. 605.

Sarcome d'une aponévrose, myome de l'œsophage, tumeur de l'hypophyse.

PHILIPSON. — Décrit par Wells. *J. Path. and Bact.*, 1901, VII, p. 357.

Ca. de la vésicule biliaire. Sarcome de la peau.

RIEDER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1925, CXXXV, p. 715.

Sarcome du bras droit ; 20 ans plus tard, ca. de l'ovaire gauche.

SCHEVEN. — (Décrit par Walter).

Homme, 44 ans. Sarcome du corps strié gauche et partie externe du ventricule droit. Tumeur mixte des reins formée de tissu graisseux et sarcomateux. Ca. à cellules cylindriques de la taille d'une noisette dans la paroi de l'estomac. Pas de métastases.

SCHILLER. — *Berlin. klin. Woch.*, 1898, t. 35, p. 906.

Ca. Langue. Sarcome Epiglote.

SCMINCKE. — *Virch. Arch.*, 1908, 183, p. 160.

Femme, 60 ans. Sarcome de l'utérus. Métastase dans le poumon gauche. Ca. de la vésicule biliaire. Métastases dans le foie et le système lymphatique.

SIMARD et SAUCIER. — *Bull. Ass. fr. du Canc.*, 1930, p. 544.

Métastase d'un épithélioma de la prostate dans un sarcome à cellules géantes du mésentère.

Autopsie d'un adulte. Volumineuse tumeur du mésentère. Ca. de la prostate ayant essaimé des nodules métastatiques multiples au niveau du péritoine, du foie, des os du crâne et des méninges. La tumeur du mésentère montre une structure complexe. Sa trame peut faire penser à un

sarcome, à un rhabdomyome, voire même à un réticulo-sarcome, et on y retrouve les amas épithéliaux du Ca. prostatique. Les auteurs écartent ici l'hypothèse d'une simple modification locale du stroma donnant une épithélio-sarcome ; ils préfèrent envisager l'hypothèse de 2 tumeurs malignes distinctes dont l'une serait venue par hasard donner des nodules métastatiques dans l'autre.

SIMON. — *Soc. Anatomique*, 1900.

Ca. du foie. Sarcome mélanique de l'œil.

TAYLOR. — *J. of Pathology*, 1909, t. 14, p. 205.

Ca. thyroïdien. Sarcome médiastin.

Ca. du foie. Mélanome choroïde.

WALTER. — *Inaugural. Dissert. Berlin*, 1896.

Ca. du pancréas. Sarcome du foie.

WALTER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1896, LIII, p. 1.

Ca. estomac. Liposarcome rein ; psammome cerveau.

VAN DER VEER. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1906, III, 242.

Ca. du sein, sarcome de la dure-mère.

WEHMER. — *Dissert. Würzburg*, 1894.

Ca. de l'utérus, ca. de l'ovaire. Sarcôme de la cavité péritonéale.

D. — COEXISTENCE DE PLUSIEURS ÉPITHÉLIOMAS

ANGEVINE. — *Canadian med. ass. Montréal*, 1930, t. 23, p. 38.

Trois tumeurs épithéliales de la région ano-rectales survenant chez une même personne.

A l'autopsie d'une femme de 64 ans, adénome cylindrique papillifère de la partie inférieure du rectum, Ca. épidermoïde de l'anus, et Ca. glandulaire des glandes muqueuses périanales.

ALTSCHUL. — *Med. Klin*, 1912, t. 9, 354.

Ca. de la lèvre inférieure et des mains. Ca. du cæcum.

— Ca. épidermoïde de la vessie. Ca. de l'estomac.

BARMWATER. — *Zentralbl. f. Hals-Nasen-u. Ohrenheilk.*, 1931, p. 42.

H. de 64 ans. Hémangio-endothéliome du naso-pharynx.

A l'autopsie, 2 ans après, hypernéphrome malin du rein droit, avec métastase dans foie, et ganglions lombaires. Les analogies de structure notées par l'auteur lui-même avec la tumeur nasale peuvent faire penser à une simple métastase.

BESCHE. — *Norg. Mag. f. Laegvidentsk*, 1908, p. 533.

Ca. cutané et ca. estomac.

Ca. de la lèvre et ca. du rectum.

BARD. — *Arch. génér. de Médecine*, 1892.

Femme, 57 ans. Ca. du col de l'utérus. Ca. tête du pancréas. Examen histologique.

BECK. — *Prager Woch.*, 1883.

Ca. du col, ca. de l'S iliaque.

CECIL F. BEADLES. — *Transaction of the Royal Society*, 1897, XLVIII, p. 241.

a) Homme, 62 ans. Ca. du pharynx, adénome malin du rein gauche.

b) Homme, 73 ans. Ca. de la verge, endothéliome volumineux de la dure-mère.

c) Ca. du pharynx, adénome malin du rein.

BEURMANN. — *Bull. Ass. franç. du Cancer*, 1911, IV, p. 116.

Homme, 75 ans. Ca. pavimenteux de la mâchoire. Récidive. A l'autopsie 5 ans après, ca. pylorique.

BILELLO et MONTAMINI. — *Tumori*, 1931.

F., 71 ans. Ca. sein et pylore (Autopsie).

H., 70 ans. Ca. annulaire du cardia et gliome (spongioblastome multiforme) du lobe temporal gauche (Autopsie).

H., 73 ans. Ca. prostate et sarcome endothélial de la dure-mère dans la région hypophysaire.

Fibrome myxolipomateux sous-péritonéal de la paroi gastrique (Autopsie).

KURTZAHN. — *Med. Klin.*, 1930, p. 1329.

Homme 56 ans, opéré antérieurement pour ca. épidermoïde de la lèvre et 6 ans après pour cancer du cœcum.

CORDES. — *Arch. path. f. Anat.*, 1896, CXLV, 422.

Ca. du pied, ca. de l'estomac.

DANSAC. — *Bull. Soc. Anatom.*, 1893.

Ca. primitif du thymus, ca. foie avec noyaux dans le poumon.

DEETZ. — *Arch. f. path. Anat.*, 1910, CLXIV 381.

Ca. de la vésicule biliaire, ca. du rectum, kyste dermoïde de l'ovaire.

L'auteur conclut que l'épithélioma du rectum est une métastase.

DELAGÉNIÈRE. — *Bull. Assoc. Cancer*, 1931, p. 191-193).

Ca. du sein extirpé en 1919, ca. estomac, *id* en 1925. 5 ans après, volumineuse masse pelvienne avec ascite et hydrothorax.

L'examen du liquide a fait envisager de façon purement hypothétique une tumeur ovarienne.

DELANNOY. — *Echo medical du Nord*, 28 avril 1922.

Femme, 34 ans. Ca. du col, 4 mois après ca. thyroïdien.

DELANNOY. — *Société de Médecine du Nord*, 28 avril 1922.

Ca. du sein, ca. du col utérin, Ca. de l'intestin.

DUSCHL. — *Ueber primäre Multiplizität von Geschwülsten. Deutsche Zeit. f. Ch.*, 1925, 193 p. 77.

Femme, 58 ans. Ca. du sein droit.

A l'autopsie. ca. du foie avec métastases pulmonaires.

FEILCHENFELD. — *Inaugur. Dissert. Berlin*, 1904.

Ca. de l'estomac et du sein.

FOSTER. — *New-York Med. Jour.*, 1909.

Homme, 49 ans, 2 cas. identiques, hypernéphrome rein, ca. estomac.

GIGL. — *Med. Klin.*, 1927, p. 432.

Femme, 57 ans. Ca. du col, sept ans plus tard, ca. de la joue gauche.

Autopsie : ca. du poumon gauche, métastases diaphragmatique, ca. du col.

GRAVILLER. — *Canada M. J.*, t. II, 1873.

Ca. de la lèvre, ca. du sein.

GRIFFIN et DARTIGUES. — *Bull. de la Soc. anat. de Paris*, 1898, LXXIII, p. 570.

Homme, 50 ans. Ca. du rein, trois ans après tumeur osseuse du pouce. Cachexie et mort.

Tumeur de l'œsophage découverte à l'autopsie.

HANLON.

Homme, 41 ans Ca. rectum et rein droit (autopsie).

Homme, 56 ans, ca. rectum et rein droit (autopsie)

Femme 68 ans, ca. rectum et rein (autopsie).

Homme, 60 ans, ca. cœcum et rein droit (autopsie).

Homme, 72 ans, ca. côlon sigmoïde et rein droit (autopsie).

Homme, 63 ans, ca. côlon et corps thyroïde (autopsie).

Homme, 60 ans, ca. épidermoïde de la lèvre et ca. du rectum (autopsie).

Homme, 70 ans, ca. thyroïdien et ca. du rein droit (autopsie).

Femme, 65 ans, ca. de l'ovaire droit et ca. thyroïdien (autopsie).

Homme, 71 ans, ca. larynx et ca. de l'iléon (autopsie).

Femme, 59 ans, ca. du sein et du corps thyroïde (autopsie).

Homme, 77 ans, ca. prostate et ca. de la marge de l'anus (autopsie).

Homme, 51 ans, ca. gastrique, tumeurs des parathyroïdes (autopsie).

Homme, 63 ans, ca. du nez et du rein droit (autopsie).

HANSEMAN. — *Deutsche med. Woch.*, 1904, t. XXX., 119.
Gliome cérébr.

Myxome estomac.

Sarcome foie.

HANSEMANN. — *Deutsche med. Woch.*, 1904, XXX, 119.

Ca. de l'estomac, ca. des bronches.

HAUSER. — *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.* 1903, t. XXXVIII, p. 1.

Ca. de l'ombilic, ca. du pylore.

HERSCHEL (Karl). — *Inaugural Dissert. Halle*, 1895.

Ca. de la peau, de l'œsophage.

HERXHEIMER, G. RINEKE, F. — *Path. des Krebses. Ergebn. allg. Path.*, 1912. XVI, t. II, 280.

Ca. de la joue, ca. du foie.

KRETZ. — *Wien. klin. Woch.*, 1902, XLIX, II, 1893, VI, 196.

H. 46 ans. Ca. œsophage, endothéliome, dure-mère.

KRONIG. — *Münch. med. Woch.*, 1902, XLIX, II, 1444.

Ca. estomac, ca. utérus.

KRUKIEWICZ. — *Wien. klin. Woch.*, 1913, XXVI, 1204.

Carcinome à cellules squameuses de l'œsophage, lympho-sarcome du médiastin.

LUBARSCH. — *Ergebn allg. Path. und path. Anat.*, 1904-1905, X, 924.

1° Ca. sein et estomac.

2° Ca. utérus et estomac ;

LANDAU. — *Münch. med. Woch.*, 1905, p 50.

Ca. intestin et rectum.

Fibro-sarcome sien.

Ostéome mâchoire.

MADLENER. — *Deutsche Z. Chir.*, 221, 1929.

H. 43 ans. Ca. nez.

Un an après ca. du poulmon à cellules cylindriques avec métastases ganglionnaires méningées et cérébelleuses.

MALJATZKAJA. — *Z. Krebsforschg*, t. XXXV. p. 123, 1932.
Ca. de l'œsophage et du poulmon.

Homme, 63 ans. Métastases hepaticues du type pulmonaire seulement.

MANDRY. — *Beitrag z. klin. Chir.*, 1891, 2, VIII, 589.

1^o Tumeur de la cheville et de la jambe ;

2^o Tumeur du sein. épithélioma de l'ovaire.

MANDAN STRANAHAN. — *Bull. State Hosp. Utica N.-Y.*

1897, II, 165. Décrit par WELLS, *J. Path. and Bact.*, 1901, 7, 357.

Ca. du pénis, de la dure-mère.

MARCUS. — *Arch. f. Gyn.*, 1910, t. XCII, p. 659.

Mélanosarcome des ovaires, ca. du foie.

MICHELSON. — *Dissert. Berlin*, 1889.

F. 60 ans. Ca. du sein, ca. de l'aile du nez.

MILIAN, G. — *Bull. Soc. Acad.*, 1897.

Adénome du foie avec cirrhose pigmentaire. Lithiase biliaire.

Ca. de la parotide. Ca. du poumon. H. 73, ans.

NAESLUND. — *Acta obst. et gynecol. Scand.*, 1930, p. 437.

Amputation du sein gauche pour cancer en 1913. Et en 1928 extirpation d'une tumeur kystique de l'ovaire droit. (Adénosarcome). Quelques mois après mort, avec, à l'autopsie, métastases sarcomateuses du péritoine et épithélioma du sein droit, ne paraissant pas représenter une métastase de la tumeur du sein gauche. Autopsie ; hypernéphrome avec nombreuses métastases et tumeur primitive de l'ovaire (cystadéno-carcinome).

NEHRKORN. — *Münch. med. Woch.*, 1901, CLVIII, 581.

Ca. de la vésicule biliaire, ca. de l'anus.

NOTHDURFT. — *Prag. med. Woch.*, 1911, p. 610.

Homme 69 ans.

Ca. du rein gauche, ca. du rein droit, hémangiome du thorax.

ORR. — *J. of Pathol.*, 1930, 33, 283-290.

3 cas :

Ca. langue et estomac.

Ca. rectum et estomac.

Ca. sein et côlon.

PIETTE. — *Soc. Anat. de Strasbourg*, 14 juin de 1923.

Homme, 69 ans. Ca. de la tête du pancréas. Tumeur rénale : épinéphrome malin atypique. Métastases indépendantes des deux tumeurs.

PUSATERI (S.). — *Arch. f. path. Anat.*, 1911, CCIV, 85.
Femme, 43 ans.

Ca. de l'estomac diagnostiqué pendant la vie. Ca. du sein.

REDLICH. — *Z. f. Krebsf.*, 1907, t. V, 261.

Ca. du côlon et de l'ovaire.

RENAUD et NYKA. — *Ass. franç. pour l'Etude du Cancer*,
2 juin 1926, p. 305.

Femme, 65 ans. Ca. du sein opéré. Sept ans plus tard, ca. de l'estomac. Autopsie, vérification histologique.

REUTTER. — *Thèse Lausanne* 1901 : estomac et utérus.

RICHTER. — *Wien. klin. Woch.*, 1905, XVII, 865.

Ca. de la thyroïde, ca. de l'ovaire.

RISAK. — *Frankf. Z. f. Path.*, 1925.

Femme, 59 ans.

Ca. du sein, treize ans après, adamantinome du maxillaire inférieur. Neuro-épithéliome du troisième ventricule, kyste colloïde de l'ovaire droit.

Cas d'un intérêt particulier parce qu'une des tumeurs (mâchoire) est certainement issue de vestiges embryonnaires et que la tumeur du cerveau peut être également issue de vestiges.

ROSSLE. — *Deutsche Med. Woch.*, 1908, p. 446.

F. de 52 ans. Sarcome de l'utérus avec myomes, fibromyomes multiples des surrénales, hypernéphrome et lipome malin du foie.

SCHWELENBERG (T.). — *Arch. f. path. Anat.*, 1905, CLXXI, p. 295.

Ca. du côlon et du sein.

SEECOF — *Journ. of Cancer Research*, 1924, t. VIII, 213.

Femme, 55 ans.

Ca. du poumon droit. Plusieurs petites tumeurs dans le poumon gauche, ca. du rectum, métastases distinctes.

SIEBKE. — *Deutsche med. Woch.*, 1926, 52, p. 471.

Femme, 70 ans.

Ca. de l'estomac, ca. de l'utérus.

SIMON cité par THEILHABER ET EDELBERG. — *Deutsche Z. f. Chir.*, 1912, p. 457.

Vessie et bassinot du rein.

SLIWINSKI. — *Wien. klin. Woch.*, 1909, p. 1134.

Homme, 68 ans.

Ca. du sein (ablation). Huit ans plus tard ca. de l'estomac.

SLIWINSKY. — *Wien. klin. Woch.* 1909, XXII, 1134.

Ca. du sein, du foie, de l'estomac, adénome papillaire du rein, lipome du mésentère, endothéliome de la dure-mère, adénomes multiples de la thyroïde.

THANNBERG cité par THEILHABER ET EDELBERG. — Duodénum et vessie.

THIERY. — *Bull. Soc. Anat.*, 1889.

Femme, 45 ans.

Ca. de l'estomac, ca. de l'utérus.

TURNER. — *Lancet*, 1892, I, 1421.

Ca. de la lèvre et du pénis.

VENULET. — *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 1914, XXV, 27.

1^o Ca. de la thyroïde et de l'utérus ; 2^o Ca. de l'estomac et de la lèvre ; 3^o Ca. de l'estomac et de l'utérus.

VOLKMANN. — *Beitr. z. Chir.*, 1895.

Ca. de la peau et du rectum.

WALTER. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1896, L III, p. 1.

Homme, 46 ans.

Endothéliome de la dure-mère, ca. de l'œsophage.

— *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1912, XI, 527.

Ca. de l'estomac, psammome du cerveau, liposarcome du rein.

WARTHIN A. SCOTT. — *Journ. Am. Med. Ass.*, 1899, t. XXXII, p. 963.

Cas 1. Femme, 45 ans.

Tumeur de l'ovaire gauche, développée dans un tératome. Métastases pleurales, péritonéales et mésentériques. Ca. de la vésicule biliaire.

Cas 2. Femme, 59 ans.

Ca. de la vésicule biliaire. Tumeur polypoïde de la paroi antérieure de l'intestin. Vérification histologique.

WINIWARTER. — Ca. des 2 seins et du jéjunum.

Ca. de la langue et ca. cutané d'une cicatrice.

Ca. du nez et de l'estomac.

Ca. de l'oreille et de l'estomac.

ZIBA SHIN I. Z. — *Arch. f. Laryng. u. Rhinol.*, 1911, XXV, p. 401.

1^o Ca. de l'œsophage et du larynx.

2^o Ca. de l'œsophage et de la trachée.

* * *

Système nerveux.

I. — T. P. M. DU CERVEAU.

A. — Gliomes. Exceptionnellement multiples.

KOSTEWEG et WINKLER. — Trois tumeurs distinctes, au lobe frontal droit, tiers postérieur de la pariétale ascendante, precuneus.

MINGAZZINI (1911). — Trois tumeurs, centre ovale, fornix et corps calleux.

COSTANTINI. — Deux tumeurs (lobule pariétal inférieur et corps calleux) du côté gauche.

ZANELLI (1913). — Cas étiqueté sarcome. Trois tumeurs : lobe pariétal, centre ovale, genou du corps calleux.

VIGO CHRISTIANSEN (1921). — Garçon 8 ans. Tumeurs disséminées lobes temporaux, cervelet, protubérance, bulbe.

BARRE et ALFANDARY (1928). — Tumeur frontale double, préfrontale à gauche, fronto-pariétale à droite.

BABONNEIX et BIDIEZ (1929). — Gliomes multiples de l'encéphale (l'un au niveau de l'hémisphère cérébral, l'autre dans la protubérance).

On note également la bilatéralité et même la symétrie dans les glioblastoses (dysembryoplasies ou hyperplasies réactionnelles de la névroglie) qui passent par transitions progressives aux gliomes vrais.

GIUSEPPE DADDI (1928).

Enfant, 2 ans.

Glioblastomatose de la substance blanche du cerveau, du cervelet, de la protubérance, lésions partout symétriques.

DIAS. — *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.* (1930).

Vient d'étudier une grosse tumeur de la glande pinéale ayant entraîné l'hydrocéphalie des ventricules latéraux et coexistant avec de nombreux gliomes au niveau des 3^e et 4^es ventricule, du noyau caudé et du taenia thalami.

B. — *Lipomes.*

Bien étudiés par ROBERT (thèse de Nancy 1905-1906). Des 25 cas rapportés par l'auteur, 5 concernent des lipomes multiples.

II. — T. P. M. DES NERFS CRANIENS.

a) *Tumeurs doubles de l'acoustique.*

HENSCHEN, en 1915, trouvait 245 tumeurs unilatérales et 24 tumeurs bilatérales ; celles-ci ordinairement associées à une neurofibromatose généralisée.

Pour CUSHING cette proportion est trop élevée : il n'a aucun cas de tumeurs bilatérales sur 23 observations personnelles contrôlées à l'intervention ou à l'autopsie. MARTIN (thèse Genève 1929) réduirait même à 5 les cas bien établis de tumeurs bilatérales.

b) *T. P. M. intéressant plusieurs nerfs crâniens.*

Lésions décrites sous le nom de neurofibromatose centrale par HENSCHEN, MARTIN, CHRISTIN et NAVILLE, 20 observations. Acoustique presque toujours lésé des deux côtés, puis vient le pathétique, le facial et le glosso-pharyngien, l'oculomoteur III et le trijumeau. Rares cas de tumeurs des nerfs optique et olfactif.

Il s'agit de petits nodules blanchâtres ou de tumeurs de dimensions variables. Dans quelques cas, cette neurofibromatose des nerfs est associée à celle des racines rachidiennes (cas d'AGAPOFF, FINKELSTEIN, HENNEBERG, STERNBERG), ou à une tumeur intra-médullaire (RAYMOND) ; parfois aussi à des tumeurs de la dure-mère, comme on va le voir plus loin.

III. — MÉNINGES.

On observe parfois des méningiomes nettement séparés les uns des autres, mais qui se trouvent au nombre de deux, trois, quatre chez le même malade.

PUIG (thèse de Lyon, 1927) sur 32 observations en trouve trois cas.

KRIVY trouve trois tumeurs dans la région fronto-cérébelleuse sur la tente du cervelet et la faux du cerveau.

LIBERT trouve trois tumeurs frontales paraissant d'origine dure-mérienne et de la grosseur d'un petit pois à une noisette.

On sait que ces tumeurs, souvent incorporées à la dure-mère, sont ordinairement issues des méninges molles, et en particulier des granulations de PACHIONI. Hosoi vient de leur consacrer une étude récente. Ces nodules multiples provenant du tissu spécial aux méninges (méningoblastomes) n'ont rien à voir avec la sarcomatose diffuse des méninges ou maladie d'OLIVIER, qui représente ordinairement une infiltration secondaire des méninges par un gliome ou médulloblastome malin.

IV. — T. P. M. INTÉRESSANT SIMULTANÉMENT PLUSIEURS TISSUS OU ORGANES DISTINCTS.

a) *Méninges et nerfs périphériques.*

Association fréquente (en particulier avec les tumeurs de l'acoustique), bien connue depuis les

études initiales de RAYMOND et CESTAN, et qui trouve son interprétation dans l'origine embryologique commune au niveau de la crête ganglionnaire. On y reviendra plus loin.

b) *S. N. central et N. périphériques.*

Coexistence de tumeurs ordinairement doubles de l'acoustique avec de petits nodules néoplasiques sur le cerveau, la moelle et les racines rachidiennes. Cas de LHERMITTE et GUCCIONI, de ROUSSY, LHERMITTE et CORNIL.

Ici la névroglie vraie ou centrale participe à la néoformation.

c) *Méninges et encéphale.*

Dans des cas précédents (LHERMITTE et GUCCIONI), outre les tumeurs de la protubérance du bulbe et des nerfs crâniens, on trouve des nodules dure-mériens blanc-nacré, creusant des cavités dans le cerveau.

LIVRE IV

LES T. P. M. EN PATHOLOGIE COMPARÉE

A. — STATISTIQUES SIMPLES.

FROHNER. — Sur 60.000 chiens de tout âge autopsiés à l'école vétérinaire de Berlin de 1886 à 1894, 2.871 présentaient une tumeur et pour 1.154 (1,9 %) il s'agissait d'une tumeur maligne.

STICKER. — 72 cancers sur 1.306 chiens (5,5 %).

SEMMER. — Proportion de 8 % sur 3.525 chiennes.

B. — STATISTIQUES AVEC CLASSIFICATION.

GOODPASTURE. — 50 chiens autopsiés.

12 présentaient des tumeurs malignes accompagnées presque toujours de proliférations adénomateuses ou d'états précancéreux,

- 4 tumeurs malignes du testicule,
- 2 tumeurs malignes du foie,
- 2 tumeurs malignes du poumon,
- 2 tumeurs malignes de la mamelle,
- 1 tumeur maligne de la surrénale.

Les 38 autres animaux présentaient la plupart plusieurs lésions simultanées hyperplasiques ou adénomateuses.

BARTLETT (2 cas) (*Arch. Int. Med.*, 1914, XII, 624).

- 1^o Carcinome de la thyroïde,
Mésothéliome de la surrénale,
Kyste congénital du sein,
Hémangiome du foie.
- 2^o Adéno-carcinome thyroïde,
Tumeur mixte de la mamelle,
Adénome des surrénales.

COHRS (1926) étude fondamentale.

489 chiens et 249 chiennes autopsiés en deux ans à l'Institut vétérinaire du professeur GOEST.

Sur 70 ayant présenté des tumeurs on trouve :

26 cas de tumeurs multiples, soit une fréquence de 37 %, supérieur donc à la statistique humaine la plus riche, celle d'EGLI qui donne 27 %. Ces deux auteurs, il est vrai, incorporaient dans leurs statistiques les cas de tumeurs bénignes.

Nous reproduisons ici, en nous bornant à quelques exemples, la classification de COHRS.

I. — TUMEURS DU MÊME GENRE DANS UN MÊME ORGANE OU SYSTÈME D'ORGANES.

- Fibromes multiples dans le tissu sous-cutané du cheval.
- Fibromes multiples du vagin d'une vache.
- Fibromes multiples dans les ovaires d'une truie.
- Lipomes multiples du mésentère du cheval.
- Myxome de l'endocarde d'un bœuf.
- Mélanomes multiples du tissu sous-cutané des orteils d'un bœuf.
- Neurofibromatose diffuse d'un bœuf.
- Papillomes multiples de l'estomac du veau.
- Adénomes multiples bilatéraux des reins chez le porc.
- Adénomes multiples d'un sein chez une chienne.
- Adénomes multiples de l'intestin d'une poule.

II. — TUMEURS DU MÊME TYPE,
MAIS DANS DES ORGANES DIFFÉRENTS.

Chez le même chien :

Mélanome de la peau et dégénérescence sarcomateuse.

Papillomes multiples de la peau.

Carcinome pavimenteux de la peau.

Adénomes multiples des glandes sébacées de la peau.

Adénomes multiples de la région anale.

Adénome papilliforme du poumon.

Hypernéphrome malin de la surrénale droite

Hypernéphrome de la surrénale gauche.

Carcinome du testicule droit.

Adénome du testicule droit.

Hyperplasies multiples du pancréas.

Chez un autre chien :

a) Adénomes des glandes périanales ;

b) Hémangiome du tissu sous-cutané ;

c) Léiomyomes de l'iléon ;

d) Hyperplasies multiples du pancréas ;

e) Hypernéphrome bilatéral.

Chez un chien :

a) Léiomyomes de l'estomac ;

b) Adénomes du foie ;

c) Cystadénomes des deux testicules ;

d) Hypernéphrome bilatéral.

III. — TUMEURS DE GENRES DIFFÉRENTS,
TIPIQUES ET ATYPIQUES DANS LE MÊME ORGANE.

1^o Adénome de la travée dans le foie d'un rat,

Adénome des voies biliaires dans le foie d'un rat.

2° Sarcome fuso-cellulaire de l'œsophage chez le cheval.
Epithéliomas pavimenteux de l'estomac chez le
cheval.

Le mémoire de COHRS, auquel on se reportera pour les divers cas particuliers que nous ne pouvions énumérer, établit, sans aucun doute, que la pathologie comparée peut être plus favorable encore que la pathologie humaine dans l'étude qui nous occupe.

LIVRE V

CHAPITRE PREMIER

En ce qui concerne la fréquence des tumeurs primitives multiples, les chiffres donnés par les divers auteurs sont très variables comme le montre le tableau donné par M. I. MALJATZKAJA que nous reproduisons ci-dessous en le complétant.

Auteurs	Nombre total des cas de tumeurs malignes	Nombre des tumeurs primitives multiples	Pour- centage
BARLETT		2	0,2
REICHELMMANN.....	711	2	0,28
REDLICH.....	507	2	0,39
JUNGHANS.....	4.172	19	0,45
HANSEMAN.....	1.000	5	0,5
BRANDT.....	2.083	11	0,52
SPRANGE.....	417	6	1,44
SCHABAD et GORIAINOWA.	1.238	18	1,46
MÜLLER.....	1.121	18	1,59
ORR.....	1.046	7	0,66

Ces variations très marquées sont probablement liées au fait que des tumeurs bénignes ou de malignité discutable sont comprises dans certaines des statistiques précédentes.

Mêmes divergences en ce qui concerne les raisons données pour l'association des divers types néoplasiques. D'une façon générale, les T. P. M. s'observeraient de préférence dans les organes ou les appareils qui sont déjà le siège particulièrement fréquent des tumeurs. MÜLLER et JUNGHAUS trouvent ainsi, d'après leurs statistiques, que chez l'homme par exemple où le cancer de l'estomac vient en tête, suivi du cancer du poumon, ce sont justement les tumeurs de ces organes qui se combinent le plus souvent avec des tumeurs primitives d'une autre localisation. De même, chez les femmes, les cancers de l'appareil génital figurent le plus souvent dans les T. P. M. Au contraire, MURRAY remarque que la coexistence de l'épithélioma du sein et celui de l'utérus (qui représentent à eux deux la moitié de la mortalité cancéreuse chez la femme) est moins fréquente qu'on pourrait le supposer d'après les seules statistiques. Un auteur anglais, JUDNEY ULE (cité par MURRAY) avait ainsi calculé que l'on devrait théoriquement l'observer dans 2,5 des cas (en supposant exclue toute action favorisante ou inhibitrice d'un type néoplasique sur l'autre) ; or ce pourcentage théorique est en fait supérieur à la réalité. MURRAY admet en somme que les T. P. M. résultent de la coïncidence d'une tumeur fréquente avec une tumeur beaucoup plus rare. SCHABAD apporte un autre élément d'appréciation assez inattendu, en considérant que les tumeurs participant le plus souvent aux T. P. M. sont celles qui métastasent le plus fréquemment.

CHAPITRE II

LA PATHOGÉNIE DES T. P. M.

INTERPRÉTATION ET HYPOTHÈSES.

Les deux conceptions anciennes envisageant le cancer comme une lésion locale ou, au contraire, comme une maladie générale, continuent de s'affronter et d'emprunter des arguments aux recherches de la pathologie expérimentale et comparée. Il est encore difficile d'apporter dans le débat des conclusions définitives.

Nous allons envisager successivement :

I. — Les données cliniques.

II. — Celles apportées par la sérologie des cancéreux.

I. — Données cliniques.

A) LA QUESTION DES ÉTATS PRÉCANCÉREUX.

L'une et l'autre des doctrines en présence lui empruntent des arguments. On sait que cette conception

est due principalement aux études de MÉNÉTRIER. L'éminent maître a montré que des agents irritants multiples et non spécifiques déterminaient, sur des tissus et organes les plus divers, des lésions ou états morbides précancéreux qu'il *considère d'ailleurs comme d'ordre strictement local*. Dans ces lésions chroniques, la différenciation des éléments cellulaires diminue progressivement, parallèlement au progrès de l'hyperplasie d'abord bénigne, puis passant par étapes au cancer vrai.

On conçoit que cette doctrine, en l'absence de faits expérimentaux, pouvait être contestée, et elle le fut, en effet, spécialement par les auteurs partisans de l'origine infectieuse générale du cancer; mais les études récentes sur les cancers expérimentaux du goudron, des rayons X et du radium lui ont apporté une confirmation éclatante.

Jusqu'à ces travaux on pouvait, en effet, objecter à MÉNÉTRIER que sa conception n'expliquait guère comment un processus spécial et rare tel que l'épithélioma pouvait succéder directement à des *inflammations chroniques aussi banales que fréquentes*. Or, l'étude des cancers du goudron expérimentaux (souris, lapin) suffit à écarter ces objections. En effet, sur les nombreuses lésions cancéreuses qu'elle permet d'obtenir successivement ou simultanément sur un animal donné, *une seule ou quelques-unes au plus* présentent ordinairement le type malin, les autres demeurant aux premières phases, sauf lorsqu'on les stimule artificiellement par certains procédés. D'autre part, la

notion si longtemps contestée à MÉNÉTRIER, que la tumeur maligne est virtuellement incluse ou potentiellement déterminée dans le petit polype ou papillome précancéreux, se trouve confirmée par le fait que le papillome du goudron bénin ou quiescent peut prendre l'allure cancéreuse *dès qu'on le greffe, grâce à la suppression ou au raccourcissement extraordinaire de la période ou temps de latence* (BANG) *de l'épithélioma.*

B) PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE.

La prédisposition héréditaire constitue une notion importante dans l'interprétation des T. P. M. Toutefois il faut noter qu'elle a singulièrement évolué depuis les premières études de BROCA et HUTCHINSON. Ces derniers admettaient une prédisposition d'ordre général avec *équivalence ou transformation d'une génération à l'autre*, de néoplasies de types différents; par exemple, cancer de l'estomac à la première génération, sarcome du radius à la deuxième génération. La conception actuelle, en particulier celle qui résulte des études de Miss SLYE chez la souris, envisage plutôt la prédisposition au niveau d'un organe. C'est ainsi que l'hérédité du neuro-épithéliome de la rétine chez l'homme représente actuellement une notion fondamentale. Cette tendance héréditaire peut d'ailleurs être transmise simultanément pour des organes divers, par exemple, mamelle et poumon chez les souris de Miss SLYE.

Il serait évidemment du plus grand intérêt de pouvoir mettre expérimentalement en évidence chez les animaux, à l'aide de méthodes de croisement et de sélection utilisées par Miss SLYE, une tendance à l'hérédité des T. P. M. Dans ces conditions, les familles à cancers multiples, dont les exemples dans la pathologie humaine sont bien connus (par exemple celle étudiée par BROCA), reviendraient au premier plan, alors qu'actuellement leur valeur démonstrative reste faible tant que les cas d'hérédité d'une tumeur donnée n'ont pas été préalablement élucidés. Il faut noter à ce propos l'intérêt particulier de la famille à cancer étudiée par SCOTT WARTHIN ; il s'agit presque exclusivement, chez l'homme, de cancers du tube digestif (estomac et intestin) et, chez la femme, de l'utérus. En somme, elle fait transition avec les cas familiaux d'une seule tumeur (rétine).

C) L'ARTÉRIO-SCLÉROSE.

On avait longtemps admis que l'artério-sclérose entraînait plus ou moins directement le développement d'états pré-cancéreux dans les divers organes. Cette notion vient d'être formellement contestée par les études de SUZUE basées sur les documents de l'Institut anatomique pathologique de Kioto. Sur 2.584 autopsies, il trouve 525 cas de cancer qu'il subdivise d'ailleurs en plusieurs groupes suivant l'âge et le degré de l'artério-sclérose. 2.018 malades étaient morts d'autres causes. SUZUE a cherché à établir le

rapport entre l'âge et l'intensité de la sclérose artérielle dans les 2 groupes précédents et il a montré que ce rapport était plus élevé chez les non-cancéreux. Par exemple, dans l'ulcère de l'estomac par rapport au cancer, et dans les tumeurs bénignes de l'utérus par rapport aux tumeurs malignes. En somme, les cancéreux seraient beaucoup moins sujets à l'artériosclérose que les non-cancéreux.

L'intérêt de ces conclusions nous paraît appeler les recherches de vérifications écartant autant que possible les diverses causes d'erreur inhérentes aux méthodes statistiques.

D) SÉNESCENCE ET TUMEURS.

La plupart des statistiques indiquent que les tumeurs augmentent de fréquence avec l'âge, et le fait est encore plus net chez les animaux, en particulier chez le chien (testicules, études de GOODPASTURE, de BOUFFANAIS, celle-ci faite au laboratoire de M. PEYRON).

D'une façon générale, l'âge auquel les adultes commencent à montrer un pourcentage considérable de tumeurs est sensiblement analogue pour les divers Mammifères si on tient compte de la durée respective de leur vie. Ainsi, l'âge de 45, chez l'homme, correspondrait à 10 chez le cheval, à 8 chez le chien, à 2 chez la souris, etc.

On sait que METCHNIKOF attribuait la vieillesse et la mort prématurées aux intoxications d'origine intes-

tinale, conception qui n'a du reste pas été entièrement confirmée.

Actuellement on s'accorde à considérer plutôt la sénescence comme liée, entre autres facteurs, à la différenciation prolongée des organes et des tissus qui entraîne une surcharge cellulaire de substances inutiles ou nuisibles. La dédifférenciation au contraire consiste précisément dans l'élimination de substances différenciées ou de rebut (métaplasme).

D'autre part, on tient compte, plus qu'autrefois, de l'âge d'involution ou de régression variable pour chaque organe. Il est parfois peu avancé, par exemple pour le thymus, pour la glande mammaire, chez le mâle ; d'où, dans ces 2 cas, la fréquence des tumeurs chez les adultes jeunes.

Pour le placenta, à la fin de la grossesse, la régression est très marquée (lésions vasculaires, nodules calcaires, etc.)

La clinique, de même que l'expérimentation, montrent que l'âge a, en lui-même, moins d'importance que la durée de l'action des agents nocifs. Ainsi LEITCH observe que, dans le cancer du goudron, les animaux jeunes développent le cancer après la même période que les plus âgés. (En fait, cette dernière démonstration ne nous paraît pas jusqu'ici satisfaisante).

Quoi qu'il en soit, ce sont les documents de pathologie vétérinaire relatifs aux autopsies de chiens âgés qui montrent jusqu'ici la plus grande fréquence de nodules viscéraux, d'adénomes ou de cancers. On se

reportera sur ce point au mémoire de BOUFFANAIS.

LOEB et TUREEN croient avoir observé, chez la souris, que les types néoplasiques les plus fréquents apparaissent ordinairement à un âge moins avancé. La démonstration générale de ce fait n'a pas été donnée chez l'Homme. FREUND et KAMINER, au cours de leurs études de Sérologie, ont admis que l'action cytolytique du sérum sur les cellules cancéreuses diminuait avec l'âge. Ainsi, le taux de dilution au-delà duquel elle disparaît serait de 20 chez l'enfant, 6 chez l'adolescent, 3 chez l'adulte, et chez le vieillard, elle deviendrait presque nulle.

En réalité, ces conclusions sont loin d'avoir toute la signification biologique que ces auteurs lui attribuent, en particulier, les cancers de la vieillesse, loin d'avoir la malignité plus considérable à laquelle on devrait s'attendre, d'après la notion précédente, ont une évolution plus lente.

WARNER a cherché à établir, comme SUZUE, la fréquence de l'artério-sclérose générale chez les sujets d'âge avancé porteurs de tumeurs viscérales diverses. Il l'observe dans 57 % des cancroïdes cutanés, 79 % des cancers du col utérin, 40 % des lésions inflammatoires du col, 58 % des cancers du sein, 25 % des mammites, 62 % des cancers du corps utérin, 33 % des lésions chroniques de l'utérus, 33 % des cancers de la prostate et 10 % des hypertrophies prostatiques simples. Il conclut que, dans l'ensemble, la sclérose manquait dans la moitié des cas de tumeurs.

PACK et LEFÈVRE, auxquels nous empruntons

quelques-unes des données statistiques précédentes, concluent qu'on ne peut transposer dans la question du cancer l'aphorisme bien connu de CAZALIS : « On a l'âge de ses artères ».

Pour conclure, il nous paraît que le rôle de la sénilité, pour être non seulement établi, mais interprété, appelle encore de nouvelles recherches d'ordre statistique. PACK et LEFÈVRE ont apporté récemment une importante contribution, à l'aide des registres du *Memorial Hospital* à *New-York* ; malheureusement, le nombre des observations pour certains groupes est parfois trop restreint.

E. — LES VITAMINES DANS LA BIOLOGIE DES TUMEURS.

1^o La rareté relative du cancer chez les peuples primitifs a été attribuée aux différences de régime alimentaire. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que les peuples civilisés seraient plus sujets au cancer parce qu'ils utilisent des aliments bouillis, fumés ou à l'état de conserves dans lesquels certaines substances thermolabiles ont été détruites par la chaleur. Parmi ces dernières substances figurent précisément les vitamines qui restent intactes dans les aliments crus ou légèrement chauffés. Ainsi a pris naissance l'hypothèse d'une carence des vitamines dans la genèse des tumeurs. Cette hypothèse fut initialement développée par Frédéric TRÈVES qui avait été frappé de l'accroissement apparent du nombre des cancers dans les camps de prisonniers de guerre, exclusive-

ment nourris de conserves. D'autres, par exemple LECOQ, insistaient également sur la diminution relative des tumeurs durant la guerre parmi la population allemande qui avait dû restreindre sa consommation de viande. Cet aliment contient en effet la vitamine B indispensable, ainsi qu'on le verra plus loin, à la croissance des tumeurs.

La conception générale développée par BURROWS et ses collaborateurs souligne l'antagonisme physiologique des vitamines A et B ; B produirait la digestion intra-cellulaire des protéines, permettrait la prolifération et l'autolyse des cellules ; par contre, la substance A exercerait une action inhibitrice sur la croissance et la division cellulaire. Du déséquilibre des actions simultanées de ces deux substances heureusement balancées à l'état normal naîtrait le cancer.

2° D'autre part, la carence des vitamines paraît exercer un effet d'inhibition sur le développement des greffes, mais à la condition qu'elle ait été instaurée avant le début de ces dernières et qu'elle se soit prolongée assez longtemps ; la durée, représentant les conditions principales de son effet.

3° La résistance des souris au cancer du goudron serait augmentée par un régime riche en vitamines (recherches de MAISIN et de ses collaborateurs).

4° Enfin, l'avitaminose peut déterminer directement des lésions conduisant au cancer. WOLLACH et HOWE (1925), dont les recherches ont été confirmées par GOLDBLATT et BENISCHEK (1927) ont ainsi obtenu, par

la carence de vitamines A, une métaplasie épidermoïde des muqueuses des appareils digestif, respiratoire et génital.

L'expérimentation patiente de divers auteurs japonais (SAIKI, FUJIMAKI, *J. of Cancer Research*, 1926, p. 469), leur a permis d'obtenir, dans le tube digestif, des lésions diverses, allant, dans l'estomac, jusqu'au cancer avec métastases chez des rats avitaminés.

RHODA ERDMANN, HAAGEN et BOERNSTEIN ont, de même, obtenu, chez le rat, la production de tumeurs spontanées des glandes cutanées et de la mamelle (sur la malignité desquelles BUSH fait toutefois des réserves).

En 1919, MAC CARRISON avait déjà publié un cas de cancer de l'estomac chez un singe soumis à une alimentation déficiente en vitamines ; mais l'observation manque de précisions.

En résumé, le rôle des vitamines dans la genèse et l'évolution des tumeurs paraît probable. Mais, jusqu'ici, la notion n'est pas encore sortie du domaine expérimental, et les déductions cliniques restent difficiles à dégager.

II. — Les modifications sérologiques chez les cancéreux

Elles ont fait l'objet de nombreux travaux utilisant des données théoriques variables et qui ont conduit à des séro-réactions d'une valeur pratique gé-

néralement faible (mise à part celle de BOTELHO).

Jusqu'ici, la plupart de ces modifications sérologiques notées au cours du cancer ont été, après vérifications, reconnues comme secondaires, inconstantes et surtout tardives.

A. — Toutefois une réelle importance doit être attachée à l'*hyperglycémie* ou mieux l'augmentation générale des hydrates de carbone, à la fois dans le sérum sanguin et les tissus. Certains auteurs la rattachent aux sucres provenant de la destruction du protoplasma des cellules par la tumeur et d'autres à une destruction nucléaire excessive. Mais REDING et SLOSSE ont soutenu les premiers une hypothèse différente et d'un grand intérêt, ils admettent un trouble général de la glyco-régulation : « Les symptômes de la maladie cancéreuse, disent-ils, ne se limitent pas à la présence d'une tumeur. Il existe toujours un trouble profond du mécanisme glyco-régulateur indépendant de la présence de la tumeur. Ce trouble est caractérisé principalement par une élévation quatre ou cinq fois supérieure à la normale du taux d'hyperglycémie après absorption de 50 gr. de glucose et par un retard considérable dans le retour au taux de la glycémie. L'altération du trouble glyco-régulateur précède l'apparition de la malignité et paraît essentiellement familiale. »

D'autres auteurs n'ont pas admis ce rôle cancérigène et en particulier POURBAIX conclut dans son étude toute récente (1930, Le Cancer) qu'il est impos-

sible de démontrer que ce trouble glyco-régulateur est un facteur essentiel. Toutefois, on admet actuellement, sinon comme fait bien établi, du moins comme notion séduisante, qu'un sujet atteint de lésions cancéreuses ou précancéreuses doit utiliser ses glucides d'une façon différente.

Il convient, pour éclaircir ce point, de résumer d'abord les études fondamentales de WARBURG. Le chimiste allemand a démontré que la cellule cancéreuse utilise son sucre d'une façon toute différente que la cellule normale, celle-ci procédant surtout par oxydation, alors que la cellule cancéreuse détruit les sucres surtout par un simple clivage des hexoses en acide lactique. Et, d'après lui, ce dernier serait précisément la source de l'énergie nécessaire à la multiplication cellulaire.

En somme, tandis que les auteurs belges cherchent à établir l'existence d'un trouble général de la glyco-régulation, d'origine probablement endocrinienne, et rattachent ainsi à un excès de sucre dans le plasma, la genèse d'environ 80 % des états précancéreux, WARBURG, abordant la question d'un autre point de vue, apporte des conclusions sur le mécanisme par lequel la cellule cancéreuse va précisément utiliser cet excès de sucre. Sa théorie se rallie donc, dans une certaine mesure, à celle des auteurs belges qu'elle complète, mais sans qu'il l'adopte ou l'incorpore dans sa propre conception.

B. — Abordons maintenant une notion différente, celle du rôle cancérigène éventuel du cholestérol ou de la *cholestérimie*. Divers auteurs, et en particulier ROFFO, ont insisté sur le rôle pathogène du cholestérol dans la genèse des tumeurs de la peau. Ainsi ROFFO trouve que la peau normale contient seulement 0 gr. 43 % de cholestérine, les épithéliomas cutanés 1 gr. 5 à 2 gr. 5 % et dans les lésions précancéreuses (face et paupières) 0 gr. 75 à 1,8 %. Cet accroissement peut être rapporté soit à un métabolisme exagéré des cellules cancéreuses, soit à un caractère héréditaire du terrain anatomique, représentant une prédisposition au cancer ; c'est à cette seconde hypothèse que se rattache ROFFO.

Mais, mises à part ces infiltrations cholestériniques d'ordre local, le désaccord reste très marqué en ce qui concerne l'hypercholestérimie et son rôle cancérigène éventuel. Il est affirmé par ROFFO (1926), MATTICH et BUCHWALD (1927-1928) dont les recherches ont porté sur plus d'une centaine de cas.

Il est contesté au contraire par LOEPER, DEBRET et TONNET (1921) (Hypocholestérimie à n'importe quel stade), par K. KLAUSS *idem*, 9 cas de cancers génitaux) et par GUTHMANN (Cancers au début).

D'autre part SESTINI CORRADO ne trouve aucune variation sensible, du moins au début. Mêmes conclusions négatives de DENIS qui a comparé le taux de la cholestérimie dans les diverses étapes pathologiques ; il trouve dans le cancer de 130 à 277 mmgr. par 100 cmc. ; or le taux normal est de 165 à 255 mmgr.

Il en est de même pour la récente étude de DOWNES et PACK (tableau comparatif donnant la proportion du cholestérol par rapport au sang total et au plasma dans une série de cas de cancers, de leucémies, de tumeurs bénignes et de lésions inflammatoires diverses).

Dans les cancers expérimentaux, on retrouve les mêmes divergences suivant les auteurs et surtout suivant la phase des lésions envisagées.

Ainsi, selon SANDRAIL (goudron chez le lapin), il y aurait hypercholestérinémie à la phase précancéreuse et hypocholestérinémie à celle de malignité. En outre, au cours des stades suivants, que l'évolution soit progressive ou régressive, il y aurait un retour normal ou parfois une réaction en sens inverse. Selon HARNES, au cours de l'évolution des greffes du séminome du testicule chez le lapin, les animaux mourant à un stade avancé montrent une hypercholestérinémie. Les mêmes divergences se retrouvent en ce qui concerne l'influence exercée par la radio ou la radiumthérapie. BURGHEIM et BABARCZY avaient noté l'hypercholestérinémie. Au contraire, MAHNERT et ZACHERL, STRAUSS, ROFFO trouvent une diminution du cholestérol.

Il n'y aurait enfin aucune modification appréciable selon KONRICH et SCHELLER, JACOBS et MOTOJIMA, BRUNTON, POHLE et SEVRINGHAUS.

MATTICH et BUCHWALD ont souligné, dans cette question de la cholestérinémie, l'importance d'un point dont, avant eux, LÉVY-DORN et BURGHEIM

avaient déjà noté l'intérêt. Sur les 100 cas de cancers qu'ils étudièrent, la proportion du cholestérol dans le plasma était plus considérable que celle du sang normal, le rapport étant en moyenne de 1,15 à 1,20. C'est l'inverse qu'on observe sur les sujets normaux (85 % des cas). Ultérieurement, il recherchèrent cette même inversion dans des états pathologiques autres que le cancer et ne la retrouvèrent que dans 33 % des cas. Cette différence, bien que relative, pourrait donc représenter un élément de diagnostic sérologique. C'est pourquoi DOWNES et PACK décidèrent de reprendre la question sur une base plus étendue, mais leurs analyses, faites dans les diverses lésions signalées plus haut, ne permirent pas de retrouver une relation entre la concentration du cholestérol et la présence d'une tumeur.

MAYERS et BINFORD THRONE viennent d'aboutir aux mêmes conclusions négatives d'après des recherches beaucoup plus étendues, 500 cas de tumeurs malignes et 25.000 cas de lésions cutanées diverses d'un service de dermatologie (tableau comparatif donnant les variations par décades).

Signalons ici l'importante étude de SCHAAF et WERNER sur l'origine du xanthome et les rapports entre le cholestérol phosphatique et la graisse totale du sang. Ces auteurs, qui ont fait l'étude histologique et biochimique de 8 cas de xanthomes, ne croient pas qu'on puisse les rapporter simplement à la cholestérinémie, car dans beaucoup de cas où celle-ci existe le xanthome fait défaut. Le facteur pathogénique

important serait donc moins le cholestéral lui-même que le rapport variable entre le cholestérol libre et le cholestérol destiné à former des éthers. Ainsi s'explique que le xanthome puisse parfois coexister avec une cholestérinémie normale ou même diminuée. Il y aurait rupture de l'équilibre normal entre les lipoides du sang et les corps gras des tissus. Ce dépôt de corps gras résiduel dans les tissus constituerait le xanthome.

C. — *Variations de l'équilibre acide-base et du pH dans le sang.* — Il ne saurait être question d'exposer ici en détail l'historique et les éléments techniques de cette question complexe. Nous allons nous borner aux faits essentiels d'après les études fondamentales des auteurs belges REDING et SLOSSE, en indiquant les objections qui leur ont été faites.

Le pH du sang normal est très voisin de la neutralité, il oscille entre 7,30 et 7,40, la moyenne étant 7,36 ; chez un même individu les variations sont presque nulles, la fixité du pH presque absolue.

Pour maintenir la fixité de la réaction malgré l'apport incessant de produits acides ou basiques, l'organisme dispose d'un mécanisme régulateur puissant mettant en jeu trois grandes fonctions : les tampons du sang, l'élimination rénale et l'élimination pulmonaire.

Ces trois facteurs de régulation concourent à ce but en maintenant constant le rapport entre l'acide carbonique libre et les bicarbonates d'après le rapport d'HENDERSON.

$$H' = K \times \frac{H^2CO^3}{BHCO^3}$$

« Lorsque l'un de ces deux derniers constituants (de la formule d'HENDERSON) subit un écart notable de sa concentration physiologique, la variation consécutive et parallèle de la concentration de l'autre caractérise la propriété régulatrice du mécanisme régulateur dont on peut contrôler le fonctionnement normal en vérifiant ce parallélisme » (BIGWOOD).

Ces auteurs ont étudié sur 300 sujets la réaction et l'équilibre ionique du plasma « parce que ces deux éléments, outre leur importance biologique générale, constituent un mécanisme fondamental de la division cellulaire. »

Ils déterminèrent dans chaque cas le pH (procédé de HASTING et GENDROY) le CO² total libre et combiné (méthode van Glyche) et le Ca ionisé (formule de RONA). L'équilibre s'exprime par un rapport entre les ions monovalents (K et Na) et les bivalents (Ca et Mg) dans un plasma sensiblement constant. Dans le cancer il est précisément dévié par l'augmentation de K et la diminution de Ca. Les auteurs belges trouvent le calcium ionique diminué d'un tiers environ. Il faut remarquer que les études antérieures de THEIS et BENEDIKT, BLUM et KLOTY, avaient déjà établi la diminution du calcium sanguin total. Mais pour l'équilibre ionique c'est l'ion calcium qui compte, suivant la formule bien connue donnée par RONA et TAKAHASHI :

$$Ca^{++} = K \times \frac{H^+}{HCO^-}$$

Ces deux facteurs constitueraient les éléments fondamentaux de l'état humoral pré-cancéreux familial, héréditaire ou acquis. Ils détermineraient l'augmentation de la perméabilité cellulaire, et l'accélération du rythme des mitoses serait favorisé par l'excès d'ions K.

Les premières études traitant de ces questions sont contradictoires. CORAN et LEWIS, MICHAELIS, SANNIER et PEYRE, dans leurs premiers travaux (1925), ne trouvent aucune modification du pH dans les cancers ; KILIAN et KAST trouvent de l'acidose, ROFFO et COREA de l'alcalose dans les cancers internes, mais non dans les épithéliomas. Par contre, l'alcalose est affirmée par MAUD MENTEN, MAC DONALD, MONTROSE BURROW, et WATERMAN.

La plupart de ces travaux furent effectués sur un nombre très restreint de malades et à une époque où les méthodes de détermination du pH comportaient manifestement de profondes causes d'erreur. Ils sont donc à rejeter. De plus, aucun auteur ne fait de différence entre malades traités ou non. MENTEN, par exemple, a effectué ses recherches sur le sérum sanguin en chassant le CO_2 par un courant d'hydrogène ; BURROW a travaillé sur le dialysat du sang que l'on sait être, d'après la loi d'équilibre de DONNAN, d'une réaction autre que celle du plasma. WATERMAN obtient des chiffres manifestement trop élevés, en moyenne pH 8,88, et réclame lui-même des méthodes plus précises.

SANDRAIL, chez le lapin, trouve par la méthode de

CULLEN, une acidose souvent très accentuée, précédant et accompagnant dans tous les cas, le cancer du goudron. On doit lui reprocher de ne point prendre de précautions suffisantes dans la récolte du sang et de conserver ses standards beaucoup trop longtemps (quinze jours au lieu de trois).

Dans un travail tout récent, SANNIÉ et PEYRE « améliorant constamment leur technique, rejettent leurs conclusions précédentes et reconnaissent au plasma cancéreux une tendance à l'alcalose ».

En résumé, la plupart de ces auteurs emploient des techniques défectueuses, aucun ne fait de distinction entre malades traités ou non et n'envisage l'influence considérable des radiations.

Les 300 sujets étudiés comprennent 5 groupes.

Premier groupe de sujets : Témoins âgés de 21 à 68 ans sans hérédité cancéreuse :

pH : entre 7,33 et 7,39. Moyenne 7,36.

CO² total : 63,2 vol. %.

Ca ++ : 22 mgr. 43.

Deuxième groupe : Cancéreux avant tout traitement :

pH : 7,42 à 7,57. Moyenne 7,48.

CO² : 64,7 vol. %.

Ca ++ : 22 mgr. 78.

Troisième groupe : Cancéreux débarrassés de leur tumeur par exérèse.

pH : 7,38 à 7,52. Moyenne 7,43.

CO² total : moyenne 62,9.

Ca ++ : 19,58 (moyenne).

Ces troubles précèdent l'apparition de la malignité, car ils se dévoilent, dans une grande proportion, chez les malades porteurs de tumeurs passagèrement bénignes du sein.

Quatrième groupe : Tumeurs bénignes précancéreuses.

pH : 7,37 à 7,48, moyenne 7,42.

CO² total : 59,7 vol. %.

Ca ++ : 20,84.

L'existence de familles à cancer et les constatations de MAUD SLYE sur l'hérédité du terrain cancérisable chez la souris fait penser à la possibilité de l'existence de ces altérations chez les consanguins de cancéreux.

Cinquième groupe : 60 sujets normaux consanguins de cancéreux; 32 montrèrent un pH de 7,40 à 7,48 et un Ca ionisé moyen inférieur au chiffre normal. Ici encore, l'origine de ces altérations serait familiale.

Nature. — Le maintien dans chaque cas de la réserve alcaline à un chiffre normal et l'absence de parallélisme entre le pH et le H²CO³ et le BHCO³ démontrent que le trouble d'équilibre acide-base n'est pas dû à une viciation du métabolisme cellulaire, mais à une rupture primitive du mécanisme neutralisateur.

Cause. — Il existe une relation constante entre le Ca⁺ +, du sang et sa réaction : un pH hyperalcalin

correspond à une concentration abaissée en Ca^{++} .

Si on relève la concentration en ions Ca par l'absorption d'extrait thyroïdien, on abaisse un pH hyperalcalin jusqu'au chiffre normal et d'une façon durable. Cette glande joue donc un rôle essentiel dans la régularisation neutralisatrice par l'intermédiaire du Ca .

La division cellulaire en général est régie par la réaction du milieu et un certain état d'équilibre ionique.

L'acidification du milieu est nettement inhibitrice sur le déclenchement et même sur la continuation de la division cellulaire tandis qu'une légère alcalinité optima est indispensable. Quant à la balance ionique favorable à la croissance cellulaire, elle est spécifique pour chaque espèce, mais est constituée habituellement par la prédominance des ions monovalents sur les ions bivalents.

Ces lois se vérifient dans la division de l'œuf monocellulaire, dans les cultures de tissus, dans les tumeurs expérimentales et dans le milieu cellulaire de la tumeur elle-même.

Ces lois semblent se vérifier dans la division cellulaire maligne; en effet, pour le déclenchement du phénomène, on constate que l'alcalose et la chute en Ca préexistent à l'apparition de la malignité et se retrouvent jusque chez un certain nombre de consanguins.

D'autre part, l'acidification du plasma, telle qu'elle se produit au cours de la néphrite ou d'affections

cardio rénales décompensées, semble incompatible avec l'éclosion d'un néoplasma (1).

La continuation de la division cellulaire semble obéir aux mêmes règles. En effet, lorsque la tumeur disparaît soit après une incision exploratrice ou un érysipèle, on constate toujours le retour de la réaction à la normalité. Enfin, lorsqu'on examine les fluctuations du pH et du Ca ++ au cours des modifications multiples que fait subir à la maladie cancéreuse le traitement par les rayons γ , on observe un parallélisme absolu et constant entre le rythme mitotique le pH et le Ca d'autre part.

Les malades soumis aux radiations furent répartis en 5 groupes :

1° *Malades guéris* : pH 7,34 à 7,44, moyenne 7,40, Ca ++ : 20,54, C O² : 62,3 ;

1. REDING et SLOSSE trouvent dans un travail de RENAUD sur les fonctions rénales des cancéreux une confirmation de leur opinion. Voici en effet les conclusions de cet auteur (*Bull. Ass. du Cancer*, 1914. Soc. Méd. des Hôp., 1925) : « Au début et pendant toute l'évolution d'un cancer le fonctionnement du rein reste normal, il n'y a pas de néphrite cancéreuse. Les pyélonéphrites suppurées fréquentes à la suite de la compression de l'uretère par les cancers pelviens ou leurs adénopathies, donnent exceptionnellement le tableau habituel de l'urémie en dépit d'une destruction parfois énorme de tissu rénal ». Cette absence d'œdème, d'hématurie, de symptômes nerveux ou pulmonaires, de rétention azotée ou d'hypertension artérielle, traduit, pour les auteurs belges comme pour RENAUD, l'absence d'une véritable néphrite qui fait au contraire virer la réaction sanguine à l'alcalose. Ils invoquent de même les études d'un auteur japonais SUZUE KITAZU sur la rareté relative de l'artério-sclérose chez les cancéreux et sa fréquence plus grande chez les non-cancéreux. Or l'artério-sclérose s'accompagne elle-même souvent de néphrite chronique. Ce fait peut donc être invoqué pour soutenir que l'acidose de certains états cancéreux pathologiques serait défavorable à la genèse du cancer.

2° *Malades améliorés* : pH 7,44, moyenne Ca ++ : 20,21 ;

3° *Malades en récédive après amélioration* : pH 7,47, Ca ++ 17,13 (moyenne) ;

4° *Malades aggravés* : pH 7,49, Ca ++ 17,84 (moyenne) ;

5° *Malades observés avant et après un traitement par les radiations.*

Les résultats confirmèrent entièrement les données antérieures et mettent en évidence l'influence humorale profonde des radiations.

A propos de ce dernier groupe, les auteurs soulignent que cette action profonde et durable du rayonnement sur la réaction sanguine des cancéreux est particulièrement nette après les rayons γ . Elle apparaîtrait ici dès les premiers jours de l'application, mais pourrait se prolonger ou même s'accroître dans les semaines qui suivent.

DE CANDIA trouve sur des femmes dont le cancer utérin a été traité par le radium ou les rayons X une diminution du taux de l'alcalinité, qui s'accroît du 1^{er} au 6^e jour et disparaît ensuite, le taux habituel réapparaissant au 14^e jour.

Enfin, ces données comportent des applications diagnostiques ainsi qu'on le verra plus loin.

Les conclusions des auteurs belges ont été, comme il fallait s'y attendre, fortement discutées. MERCIER et ROSSIER leur ont opposé les objections suivantes :

1° Le dosage par la méthode colorimétrique serait infidèle. Toute méthode colorimétrique est sujette à

caution, ainsi que l'ont démontré entr'autres AUSTIN STADIE et ROBINSON, DAUTREBANDE. Si les méthodes colorimétriques peuvent donner le pH vrai dans certains cas, par exemple chez les sujets normaux, l'on ne saurait en inférer qu'elles donnent toujours de bons résultats. Nous ne voulons pas nous étendre sur cette question, que l'on trouvera discutée dans une étude de AUSTIN STADIE et ROBINSON, mais nous tenons à dire que nous avons pu nous rendre compte, en étudiant le problème de l'équilibre acido-base dans l'épilepsie, à quelles interprétations erronées on est conduit, si l'on se base uniquement sur des résultats de pH colorimétriques ;

2° Les auteurs suisses considèrent comme purement approximatives les données précédentes relatives au calcium ionisé du sérum.

REDING et SLOSSE, disent-ils, ont déterminé le calcium ionisé du sérum, non par dosage direct, ce qui est difficilement réalisable, car il n'existe pas de méthode pratique, mais indirectement en utilisant la formule de RONA-TAKAHASHI. Et il est à noter que le taux de calcium total dosé chimiquement ne joue aucun rôle dans la formule de RONA-TAKAHASHI, le calcium ionisé étant estimé uniquement en fonction du pH et du CO_2 combiné du plasma. Les chiffres ne sont donc que le résultat d'un calcul et non pas des valeurs expérimentales. En outre il paraît singulier de voir REDING et SLOSSE rapprocher leurs travaux de ceux de COLLIP, dont les recherches n'ont porté que sur le calcium total et non sur le calcium ionisé, ce qui est fort différent.

3° Leurs propres recherches aboutissent à des résultats opposés.

Nos recherches portent sur environ 80 cas de cancers dont la plupart ont été vérifiés histologiquement ou lors d'opérations. Nous avons laissé de côté tout cas ne présentant pas les garanties nécessaires pour pouvoir affirmer le diagnostic de tumeur maligne. Chez une trentaine de sujets normaux, nous avons trouvé des pH allant de 7,28 à 7,39 avec une moyenne de 7,33. Chez les cancéreux, par contre, il existe une légère tendance à l'alcalose, le pH moyen étant de 7,36. Si dans certains cas il existe une alcalose de 7,53, cette alcalose n'est nullement constante et nous avons trouvé des cancers se développant chez des individus dont le pH sanguin était de 7,20.

4° Les divergences sont également marquées en ce qui concerne l'importance de l'hypocalcémie et le rôle éventuel des parathyroïdes. On sait depuis longtemps que l'opothérapie parathyroïdienne (en particulier à l'aide de la parhormone de COLLIP) fait rétrocéder les hypocalcémies. Il était donc logique, d'après les constatations de R. et S. sur la diminution du calcium ionisé, de tenter cette opération pour modifier le terrain cancéreux. Et de fait, ces auteurs ont vu que ces extraits parathyroïdiens ramenaient à la normale à la fois le pH et le taux du calcium ionisé. Or MERCIER et ROSSIER trouvent chez les cancéreux un taux moyen de 91 mmgr. correspondant aux variations physiologiques (15 à 100). *Nous sommes donc loin, disent-ils, des chiffres donnés par COLLIP après ablation des parathyroïdes, et si REDING et SLOSSE ont trouvé une diminu-*

tion du calcium ionisé, c'est la conséquence de l'alcalose révélée par leur méthode colorimétrique. De ce fait une altération de la fonction des parathyroïdes nous semble douteuse chez les cancéreux.

Que conclure de ces objections ? Sans nous permettre de les discuter du point de vue technique, il nous sera permis de penser qu'elles ne suffisent pas à contredire la notion fondamentale de l'alcalose, l'ensemble des conclusions de REDING et SLOSSE. En effet, d'autres auteurs, même parmi ceux ayant utilisé la méthode électrométrique au lieu de la colorimétrie pour le dosage du pH, ont retrouvé une augmentation, à la vérité moins marquée, et pas absolument constante du pH sanguin. L'alcalose elle-même a été confirmée par une série d'études.

Ainsi WOGLOM par ingestion de NaHCO_3 voit s'accroître la croissance des tumeurs greffées, tandis que l'ingestion de chlorure de sodium la ralentit. SUGIURA, NOYES et FALK trouvent que l'hyperalcalinité sanguine favorise le cancer. Chez le rat, les greffes de l'épithélioma FLEXNER JOBLING prennent mieux après immersion à pH8 que dans le liquide à pH6. En définitive, il semble actuellement acquis qu'en dehors des divergences d'ordre technique portant sur le degré exact de l'alcalose observée cette dernière existe incontestablement et se traduit par une élévation du pH.

D. — *Notion du point iso-électrique.* — Un autre facteur, auquel on fait jouer un rôle dans la transformation maligne de la cellule, est la différence entre son

pH intérieur cellulaire et le pH sanguin. Une cellule cancéreuse en voie de migration hors de son foyer originel, par voie sanguine ou lymphatique, ne pourrait s'implanter et développer des métastases que si elle trouve un pH différent du sien. Dans le cas contraire, elle succomberait à la façon d'un œuf fécondé qui ne trouverait pas un terrain favorable. VLÈS, REISS et DE COULON, étudiant ce pH intérieur cellulaire par des méthodes diverses, le trouvent abaissé par rapport à celui du milieu ambiant (sérum). D'autre part dans une série d'études antérieures, ces auteurs étaient arrivés à la conclusion que le pH intra-cellulaire est normalement très voisin du point iso-électrique (pHi) (1) de certains constituants du protoplasme, ce fait exprimant l'équilibre physico-chimique des substances protéidiques de la cellule.

Il est permis de supposer que le développement d'une tumeur maligne est susceptible de troubler cet équilibre physico-chimique entre le pH intra-cellulaire et le pHi du milieu. VLÈS et DE COULON, renversant ce

1. Les protéides sont des substances ayant un caractère ampholyte: ce sont des électrolytes susceptibles de présenter une fonction acide ou une fonction basique suivant la réaction du milieu. Dans un milieu à pH faible (acide) la fonction alcaline est libérée, tandis que la fonction acide est bloquée (loi des masses). La substance protéique se comporte alors comme une base faible. C'est l'inverse qui se produit dans un cas de pH élevé, la fonction acide étant libérée. Il existe naturellement entre ces deux cas extrêmes un état intermédiaire dans lequel les fonctions acide et basique se trouvent neutralisées; ce point pour lequel le transport électrique des ions est nul, constitue le point iso-électrique. Il s'exprime par la mesure du pH du milieu (pHi) et il est spécifique pour chaque ampholyte; il représente un point critique exprimant le minimum de solubilité, le maximum d'instabilité d'une protéine en solution, ces propriétés étant intimement liées à la réaction physico-chimique du milieu.

problème, se sont demandé si la différence entre ces deux valeurs ne permettrait pas de caractériser du point de vue biologique l'état cancéreux. Ils ont donc étudié les phénomènes pathologiques ou anormaux correspondant aux variations du pHi dans les deux sens vers l'alcalinité et l'acidité. L'ascension du pHi (vers un pHi alcalin), dans l'évolution d'un cancer, correspond au développement de la lésion : c'est l'inverse qu'on observe en cas de régression ou d'ablation. On peut admettre que ces modifications spontanées de l'équilibre physico-chimique sont liées à la libération et à la mise en circulation dans l'organisme des produits de cytolysé et de désintégration de la molécule protéidique.

Ainsi l'ascension du pHi, parallèlement à la transformation maligne, déterminerait une perturbation de l'état colloïdal du sérum, se traduisant par une tendance à la floculation et à la sédimentation globulaire accélérée (bases de diverses méthodes de sérodiagnostic).

Ces données ont été établies par les études de VLÈS et DE COULON ; ils ont essayé, par décalage préalable du point iso-électrique dans le sens observé chez les cancéreux, de faciliter le succès des greffes et par une manœuvre inverse de l'inhiber. Ils prouvaient par là l'influence de l'état physico-chimique du terrain sur le processus cancéreux, d'autant plus qu'ils observaient ces modifications dès la période pré-cancéreuse.

En résumé, les troubles dans le mécanisme glyco-régulateur et dans l'équilibre ionique, déviation du pH du sérum vers l'alcalinité et décalage du pHi, telles sont, résumées aussi succinctement que le permet la

difficulté de leur étude, les diverses modifications humorales susceptibles d'être invoquées dans la genèse des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses.

Nous avons jugé utile de les envisager dans cette étude d'ensemble sur les T. P. M. sans nous dissimuler que toutes ces modifications appellent encore de nombreuses recherches de contrôle avant qu'on puisse passer à la phase de déduction clinique.

Il nous reste à souligner que, dans cette question difficile, on est vraiment étonné de retrouver, dans de nombreux mémoires et manuels, la confusion entre trois notions bien différentes : 1^o origine purement locale des lésions cancéreuses (unicentrisme) ; 2^o action accélératrice ou défavorable que des états physio-pathologiques divers d'ordre général peuvent exercer sur le cancer une fois constitué ; 3^o hypothèse considérant la ou les lésions locales d'organes divers, comme la manifestation d'un processus général *qui survit à leur développement comme à leur disparition*.

Dans cette dernière théorie, un malade atteint d'épithélioma de la langue greffé sur leucoplasie, traité par le radium et guéri, même depuis plusieurs années, resterait un cancéreux. On conçoit la gravité de cette affirmation et la nécessité d'investigations cliniques et histologiques soigneuses pour établir qu'une nouvelle tumeur primitive s'est développée au niveau de l'organe ou de la région reconstitués.

Le point de départ de la théorie du cancer maladie générale peut être cherché dans le fait évident qu'aucune cellule n'est vraiment indépendante du

reste de l'organisme ; consécutivement le métabolisme ou le rythme de croissance d'un complexe cellulaire ne pourrait être modifié sans changement parallèle dans le milieu ambiant. C'est, en somme, la même théorie qui est invoquée par certains auteurs pour expliquer l'action cancérigène des rayons X et du radium par un mécanisme purement indirect. On sait qu'elle est vivement contestée par REGAUD qui fait autorité dans cette question.

D'autre part, on invoque trop souvent le rôle cancérigène éventuel de facteurs divers d'ordre physique, chimique ou humoral, simplement parce que ces facteurs, envisagés en particulier, se sont montrés susceptibles de modifier l'évolution d'un cancer provoqué ou d'une greffe. Or, suivant l'expression très juste de Mlle LAFFORET, il y a là en réalité, *une transposition de facteurs* qui ne permet pas d'accepter cette méthode de travail. Notre remarque vise, entre autres travaux, ceux de KOTZAREFF et de MOSLIER (1).

1. L'un de nous (KOTZAREFF) obtient la cancérisation des papillomes de l'oreille du lapin badigeonnée à nouveau du goudron en moins de 15 jours, en pratiquant simultanément des injections intraveineuses de petites doses de thorium X et d'émanations de radium (la durée habituelle de la cancérisation de tels papillomes étant de quelques mois, quatre à six mois).

Dans le même ordre d'idées, le même auteur cancérise l'oreille du lapin en accompagnant le badigeonnage au goudron d'injections intra-veineuses de thorium X, de la sympathicectomie cervicale supérieure et de la ligature de la carotide externe. Cette durée de 8 jours pour la cancérisation au goudron est la plus courte connue jusqu'ici.

Ainsi donc, les modifications du milieu favorisent et accélèrent les modifications cellulaires locales (*Néoplasmes*, n° 1, 1927, p. 27-28).

En réalité, les auteurs paraissent perdre de vue qu'aucun des facteurs précédents n'entre en jeu dans le développement initial d'une tumeur spontanée.

CHAPITRE III

INFLUENCE RÉCIPROQUE DES T. P. M. LES UNES SUR LES AUTRES

La question est peu avancée au point de vue expérimental, et les applications à la pathologie humaine sont bien difficiles à formuler. Suivant les théories générales, auxquelles on donne la préférence, on peut être conduit à des opinions contradictoires ; par exemple, si on accepte la notion (vraisemblablement inexacte) d'une défense générale de l'organisme contre le cancer, on envisagera volontiers que le développement d'une tumeur maligne provoque un état de résistance plus ou moins marqué à l'apparition ultérieure d'une autre tumeur, mais on pourrait également considérer, de façon aussi théorique, que la résistance de l'organisme ayant été rompue une fois, les nouvelles lésions se développeront plus facilement.

Voici quelques faits, d'ailleurs contradictoires, empruntés aux études expérimentales récentes :

1^o *Action inhibitrice exercée par une tumeur sur les autres lésions bénignes*, ou précancéreuses du voisinage ; elle est établie par de nombreux auteurs à la

suite de DEELMANN et de MURRAY. Par exemple, lorsqu'un papillome du goudron est devenu nettement cancéreux, les lésions voisines se ralentissent ou s'arrêtent, pour reprendre une évolution maligne après extirpation de la lésion précédente. DEELMANN a montré que le même résultat peut être obtenu à l'aide de scarifications, et on voit alors le cancer de ces cicatrices secondaires marcher plus vite que dans le foyer initial ;

2° Par contre, les données sont insuffisantes et contradictoires pour préciser l'action qu'une tumeur maligne spontanée ou provoquée, est susceptible d'exercer sur les autres tissus ou organes, et en particulier leurs lésions précancéreuses. KREYBERG a montré que le badigeonnage au goudron exerçait une action favorisante ou sensibilisante dans d'autres régions de la peau qui n'avaient cependant pas été intéressées (1).

1. KREYBERG : L'influence générale de l'application du goudron sur la formation de tumeurs chez des souris blanches (Med. Rev. Bergen, mai 1927, n° 5, p. 193).

A cinquante souris blanches badigeonnées chaque jour pendant 4 mois sur le côté droit du corps simultanément, on pratiqua du côté gauche et symétriquement 4 thermocautérisations, c'est-à-dire à 4 semaines d'intervalle. Les tumeurs apparurent avec la proportion habituelle : cancer sur 33 animaux, simples papillomes sur 12, idemnes 5.

D'autre part, sur le côté gauche, 8 des animaux montrèrent des papillomes dans les cicatrices de cautérisation.

CRAMER (Cancer Review, 1928) objecte à ces conclusions une cause d'erreur éventuelle que l'auteur n'envisage pas : le contact des animaux et le léchage ont pu déterminer un goudronnage accidentel des zones simplement cautérisées, comme l'a démontré BONNE dans certains cas.

D'autre part, la souris a permis de vérifier le fait fondamental du développement de tumeurs primitives dans le poumon, chez les animaux soumis au badigeonnage prolongé par le goudron, avec tumeurs cutanées consécutives. Mais, notons que, jusqu'ici, il s'agit simplement, en somme, de l'action pluricentrique ou générale d'un agent cancérigène qui passe dans la circulation générale, et nullement de l'action réciproque de 2 tumeurs en évolution simultanée ou successive que nous allons maintenant envisager.

a) *Tumeurs provoquées.* — Il semble acquis que le développement d'un épithélioma cutané du goudron n'exerce pas d'action inhibitrice sur sa production en un autre point. Par exemple, chez le lapin, après avoir obtenu le cancer au niveau d'une oreille, on peut la provoquer sur l'autre par des badigeonnages de même nombre, de même durée.

b) *Evolution des greffes néoplasiques successives.* — L'expérimentation sur les cancers mammaires de la souris a montré depuis longtemps que si l'on pratique chez une souris portant déjà une greffe en cours, une seconde greffe, l'échec ou le succès de celle-ci est lié principalement à l'intervalle chronologique qui les sépare. La théorie célèbre de l'athrepsie développée par EHRLICH s'appuyait précisément sur l'échec habituel de cette seconde greffe. Il est indispensable, en effet, pour réussir, de pratiquer la seconde immédiatement après la première, avant que se soit établie une immunité constatée par la plupart des auteurs : *c'est sur la durée et le mécanisme de cette dernière que*

continue de porter la discussion. On conçoit que les conditions différentes de la clinique humaine ne permettent pas de tirer facilement des applications sûres des données précédentes.

Il convient de donner toutefois une mention spéciale aux expériences suivantes de YAMAGIWA, FUKUDA et KANEKO (Virchow's Arch. 1926, t. 261, p. 75). Ces derniers, après avoir obtenu chez la souris un épithélioma cutané du goudron, ont pratiqué dans les tissus sous-jacents des greffes de cancer mammaire ; ils ont observé que dans ces conditions les deux types de tumeur présentaient un développement inversement proportionnel ; par exemple sur 13 souris, dont le cancroïde du goudron avait évolué régulièrement, 8 ne développèrent aucune greffe mammaire. Ces conclusions sont intéressantes, mais basées malheureusement sur un nombre trop faible d'animaux.

CONCLUSIONS

1^o La fréquence des tumeurs malignes primitives multiples varie, suivant les statistiques d'autopsie, de 0,66 à 1,59 % des cas des tumeurs malignes.

Ces différences semblent liées au fait que certaines statistiques englobent des tumeurs malignes à malignité atténuée, voire même des tumeurs bénignes.

Le pourcentage plus considérable des tumeurs multiples en Suisse paraît en rapport avec la fréquence particulière des tumeurs du corps thyroïde ;

2^o Parmi les tumeurs souvent associées en cas de multiplicité, on en retrouve ordinairement une qui, envisagée isolément, compte déjà parmi les plus fréquentes : c'est le cas, par exemple chez l'homme, des cancers de l'estomac et du poumon, souvent associés à d'autres, et, chez la femme, des cancers de l'appareil génital ;

3^o On a décrit, au cours du développement du cancer dans la période des états pré-cancéreux qui le précède souvent, des modifications diverses du chimisme humoral : hyperglycémie, hypercholestérolémie, modification du pH et du point isoélectrique ; mais de nouvelles investigations cliniques et expérimentales sont encore nécessaires pour établir l'action cancérogène éventuelle que chacun de ces divers facteurs est susceptible d'exercer ;

4^o D'autre part, la production de certains cancers par un régime de carence (avitaminose) est expérimentalement établie ;

5° L'étude clinique de certaines familles dites à cancer dans lesquelles un nombre considérable de tumeurs de types d'ailleurs divers ont été observés, avait paru favorable autrefois à l'hypothèse d'une hérédité cancéreuse. Les études cliniques et expérimentales modernes, mettant actuellement au premier plan le caractère héréditaire ou familial d'un type déterminé de tumeur, plaident plutôt en faveur d'une prédisposition localisée ou d'organe. Néanmoins, elles permettent toujours d'envisager une hérédité portant sur deux ou trois tumeurs d'organes différents, en particulier suivant le sexe ;

6° L'influence que l'évolution d'une tumeur est susceptible d'exercer sur le développement d'autres néoplasies contemporaines ou successives ne peut encore être appréciée avec certitude, les documents apportés par l'expérimentation étant jusqu'ici insuffisants ou contradictoires ;

7° Il n'existe pas encore de faits cliniques probants établissant qu'après un traitement radio ou radium-thérapique les malades soient exposés au développement de la même tumeur au niveau de l'organe reconstitué ou d'une autre dans un organe différent.

Vu : le Président de thèse,
MAUCLAIRE.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE.

I. — Sur les T. P. M. en général

- Appelmans (R.)*. — Les Epithéliosarcomes (Arch. internationale de Médecine expérimentale, déc. 1925, vol. II, p. 191).
- Askanazy*. — Die Krebsbildung von Standpunkt der komplexen Reizwirkung (Wiener klinische Wochenschrift, 1927).
- Barber*. — Basal-celled epithelioma (Med. Rec., p. 753, 1915).
- Bargen et Rankin*. — Multiple carcinomata of the large intestine (Ann. of Surg., 1930, p. 583-593).
- Bauer*. — Beitrag zur Frage der Multiplizität primärer Carcinome. Kiel, 1907.
- Bard*. — Archives générales de médecine, 1892.
- Beitzke*. — Demonstration eines Falles von multiplen Carcinomen, (Deutsche med. Wochenschr., 1904, XXX, 897).
- Bernard*. — Etude sur les cancers primitifs multiples. Thèse de Paris, 1899.
- Chajutin (D. M.)*. — Virchow's Archiv., 1926.
- Chambers Scott Russ and Kellok*. — Lancet, 1922.
- Chilesoti*. — Les carcinomes calcifiés de la peau (Rev. med. de la Suisse Rom., 1904, t. 24, p. 317).
- Clayton (E. S.)*. — Multiple primary carcinomata (Surgical clinics of North America, fév. 1927, p. 93).

Davis. — Primary multiple malignancy (Surg. Gynec. and Obst., 1911, XII, p. 112).

Eichbaum. — Ueber multiple primäre Carcinome. Greifswald, 1904.

Frid (B. M.). — Arch. of Path., 5, n° 4, 1928.

Fritz Egli. — Ueber Multiplizität von Geschwülsten. (Korr. f. schweiz. Aerzte, 1914, XLIV, 449).

Glorr. — Beitrag zum multiplen Auftreten primärer Carcinome. Freiburg, 1904.

Goetting. — Z. Krebsf., 7; 1909.

Gætz. — Bemerkungen ueber Multiplicität primärer Carcinome (Zeitschr. f. Krebsforsch. Berlin, 1913, XIII).

Goodpasture. — An anatomical study of senescence in dogs, with especial reference to the relation of cellular changes of age to tumors (Journal of Medical Research, vol. XXXVIII, n° 2, May 1918, p. 127-213).

Goriainowa (R. W.). et Schabad (L. M.). — Ztschr. f. Krebsf., 33, 594-599, 1931.

Guérin (T. M.). — Tumeurs multiples (Bull. Soc. de chir. de Paris, 1865, V, 265).

Haulon. (F. R.). — Carcinomes primaires multiples (Am. J. Cancer (supp.) 15, 2001-2012, 1931.

Harbitz. — Ueber das gleichzeitige Auftreten multip. Geschwülste (Ziegler's Beiträge, 1916, LXII, p. 503).

Hart. — Z. Krebsf., 5, 1907.

Hartmann, Menetrier, Peyron. — Bull. Assoc. Française du Cancer, juin 1922.

Hedinger. — Ueber Multiplizität von Geschwülsten, periodisches Wachstum und Geschwulstbildung (Schweiz. med. Wochenschr., 1925, n° 44).

- Heely*. — Multiple primary cancers (Arch. surg. Chicago, 1924, IX, p. 204).
- Herschel*. — Zur Multiplicität maligner Neubildungen speciell der Carcinome. Halle a S., 1895.
- Honigsmann*. — Zur Frage der multiplen bösartigen Geschwülste (Zentr. f. Chir., 1925, III, p. 1482).
- Jeanneney* (M.). — Cancer double de la bouche et de l'œsophage (Presse médicale, 1927, p. 1312).
- Johnstone*. — Tissue réaction and tumors in fishes (Report 1926 on Lancashire sea Fisheries laboratory).
- Kellok, Chambers and Russ*. — Lancet, 1912, I, 212.
- Kurtzahn*. — Multiples and recurrent cancers (Med. Klin., 26, 1329-1331, 1930).
- Kuster*. — Demonstration zweier Fälle von multiplen Carcinomgeschwülsten (Berl. Klin. Wochenschr., 1884, XXI, p. 243).
- Lazarus-Barlow and Parry*. — Brit. J. Exp. Path., 1923, IV, 80 and 247.
- Lewis*. — Centrabl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1907, t. XVIII, p. 485.
- Mac Connel*. — A case of multiple carcinoma (J. med. Research, 1907, XVI, 488).
- Madlener* (M. I.) — Multiplicity of primary carcinoma (Dtsch. Ztschr. f. Chir., 227, 1-11, 1929).
- Maingot*. — Trans. Med. Soc. 1927, t. I, p. 121.
- Mercanton*. — Multiple primary malignant foci in cancer of the colon (Ann. Surg., 80, 456, 1924).
- Monzardo*. — Canceri primitivi multipli (Riforma medica Palermo e Napoli, 1907, XXIII, 34).
- Muller*. — Ueber multiple primäre Carcinome. Tübingen. 190.
- Murray*. — Multiples new Growths (Lancet, 1927, II, p. 800).

- Neprjachin.* — Frankfurt. Ztschr. f. Path., 34, 1926, p. 562.
- Norbury (I. E. C.).* — Primary malignant growths, with special reference to colon and rectum; president's adress (Proc. Roy. Soc. Med., 24, 6-23, 1930).
- Oberndorfer.* — Ueber Multiplizität von Tumoren (München. med. Wochschr., 1905, LIII, p. 1477).
- O' Donovan.* — Cancers multiples de la peau (Lancet, 1926, p. 278).
- Erbes.* — Journ. of med. Research, t. XXVIII, 1918.
- Owen.* — Journ. of American med. Assoc., LXXVI, n° 20, 1921.
- Puhr.* — Zeitschr. f. Krebsf. 1926, 24, p. 38 à 626.
- Ravel.* — Sur les cancers primitifs multiples et sur un cas de leucocytémie et cancer de l'utérus. Lyon, 1894.
- Redlich.* — Z. Krebsf., 5, 1907.
- Renaud.* — Revue médicale de la Suisse romande, n° 12, t. XLI, 1921.
- Rieder.* — Arch. f. klin. Chirg., 1925, CXXXV, p. 719.
- Roffo.* — Lesiones precancerosas relacion con la colessterinia (Biol. Inst. Med. Exp. Buenos-Aires, janv. 1926, n° 10, p. 12).
- Sabrazès.* — Cancers conjugaux et familiaux et cancers multiples (Gazette hebd. de la Société méd. de Bordeaux, p. 133, 1923).
- Seecop (David).* — Multiple primary malignant neoplasms (J. of Cancer Research, juillet 1924, p. 213; 1923-1924, VIII, p. 146).
- Siebke.* — Zeitschr. f. Krebsf., 1926.
- Sikl (H.).* — Casop. Crk. cesk., 666, 1341, août 1927. Prague.
- Slivinsky.* — Wien. klin. Woch., 1909, t. 12, p. 1134.
- Suzue (K.).* — Relation of carcinoma to arteriosclerosis. Gann., 1926, XX, p. 46.
- Theilhaber et Edelberg.* — Zur Lehre von der Multiplizi-

- tät der Tumorem, insbesondere der Carcinome
(Deutsche Ztschr. f. Chir., 117, p. 457, 1912).
- Thomson et Todo.* — Senescence and senility (Lancet, 1922,
p. 874).
- Tignel.* — Des cancers primitifs multiples et en particulier
dans le tube digestif. Thèse de Lyon, 1905.
- Verneuil.* — De la pluralité et de la diversité des néoplas-
mes chez le même sujet (Semaine médicale, Paris,
1884, IV, p. 289).
- Ward.* — Brit. Med. Journ., 1930, t, II, p. 511.
- Warstat.* — Z. Krebsf., 11, 1912.
- Watts.* — Multiple tumors (Med. Rec. M. M., V, p. 63, 1870).
- Weil (B.).* — Zur Multiplicität primärer Carcinome (Mün-
chen, 1905).
- Wilkins (H.) et Smith (T. H.).* — Multiple primary mali-
gnancy (F. Missouri M. A., 25, 426-428, 1928).
- Williams (C.).* — 4 cas (Virginia M. Monthly, 58, 24-29,
1931).
- Wilson et Sims.* — Dermoid Cyst of ovary combined With
large pseudomucinous Cyst (Kausas Med. Soc. 1931
p. 151).
- Wischnitz.* — Ueber primäre Multiplizität maligner Tumo-
ren. Gleiwitz, 1906.
- Zacharjan (S. F.).* — Etiology of multiple exostoses (Norwy
Chir. Arch., 1925, p. 425).

II. — T. P. M. du système nerveux.

- Babonneix et Widiez.* — Gliomes multiples de l'encéphale
(Soc. de neurol. de Paris, 7 fév. 1929, in Rev. Neur.,
1929, p. 242).
- Bandettini dei Poggio.* — Hémiplégie gauche d'origine
centrale avec paralysie périphérique homolatérale
de la langue par tumeur cérébrale à double locali-

sation (Riv. di Neuro-pathol. Psych. e Electroth., mars 1914).

Barré et Alfandary. — Tumeur frontale double (Rev. neur., avril 1928, p. 614).

Barré et Metzger. — Atteinte de nombreux nerfs craniens par tumeur de l'angle ponto cérébelleux à symptomatologie spéciale (Rev. neur., 1928, p. 748).

Bassoe. — Un cas de neuro-fibromatose périphérique et centrale (Riv. neurol., 1919, p. 87).

— Multiple ependysmal glioma : one tumor of the fourth ventricle, the other of the frontal lobes (Arch. Intern. Med. Chicago, t. II, p. 194-200, 1908).

Christiansen. — Tumeurs multiples de la base du cerveau (Soc. de Neurol. de Paris, mai 1925).

Christin et Naville. — Les tumeurs des parois ventriculaires (Arch. Suisses de Neurol. et Psych., 1920, fasc. I).

— A propos des neuro-fibromatoses centrales (Ann. de médecine, 1920, t. VIII, n° 1).

Gourmont et Cade. — Maladie de Recklinghausen et tumeur du cervelet (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 19 mai 1908).

Fuller. — Multiple papilloma of the brain (adeno-carcinoma) (Westborough State Hospital Papers, Serie I. Boston, 1912, p. 161).

Hermond, Gordinier (C.) et Carey. — Cylindrome multiple de la base du crâne (Presse Méd., 1906, p. 840).

Hermond, Gordinier (C.) et Sawyer. — Ependymome multiple du cerveau et de la moelle avec symptômes tabétiques (Rev. Neurol., 1912, II, p. 338).

Humbert et Naville. — Neuro-fibromatose centrale (Ann. de Médecine, mars-avril 1918, p. 108).

Jumentié. — Gliomes sous-épendymaires circonscrits des

ventricules latéraux ; épendymite chronique (Rev. Neurol., 1924, II, p. 81).

Jumentié. — Tumeurs multiples des ventricules latéraux (Soc. Neurol. Paris, 27 mai 1926).

Jumentié et Barbeau. — Tumeurs multiples des ventricules latéraux (Rev. Neurol., 1926, II, p. 957).

Kriev. — Et. anat. d'un cas de tumeurs multiples des méninges (Rev. Neurol., 1926, I, p. 154).

Lhermitte et Guccione. — Deux cas de glio-fibromes du nerf acoustique avec métastases secondaires dans le système nerveux central (Soc. Neur. Paris, 24 février 1910).

Robert. — Les lipomes de l'encéphale. Thèse Nancy, 1905-1906.

Roger, Rouslacroix et Crémieux (Albert). — A propos de 2 cas de tumeurs cérébrales à localisations multiples (Marseille Méd., n° de Neurol., fasc. II, 25 nov. 1928).

Schlesinger et Schuller. — Combinaisons de tumeurs du crâne et du cerveau (Mitteil. der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde, Wien, 1913, p. 120).

Spiller. — Gliomatosis of the pia and metastasis of glioma (J. of nerv. and ment. diseases. New-York, t. XXXIV, 1907, p. 202-297).

Zanelli. — Tumeur sous-corticale des lobes préfrontaux et du lobule pariétal inférieur droit (Rev. Neurol., 1913, II, p. 573).

III. — Vitamines

Bishop et Morgan. — Proc. of Soc. for Exp. Biol., mars 1928.

Bush. — Zeitschr. f. Krebsf., 1928, 26, p. 348.

Erdmann (R.). — Zeitschr f. Krebsf., 1927, p. 796 ; 1928, p. 333.

Fugimaki. — J. of Cancer Research., 1926, 10, p. 469.

Mac Carrison. — J. Med. Research. 1919, p. 342.

Saiki. — Ann. Inst. Pasteur, 1927, p. 672.

Wolbach et Howe. — J. of. Exp. Med., 1923, t. 42.

IV. —Hyperglycémie.

Bierry et Rathery. — C. R. des Sciences, juillet 1921.

Rohdenburg, Krehbeil et Bernard. — Journ. of Cancer Research, 1921.

Friedenwald et Growe. — Amer. Jour. of Med. Sciences, 1922, t. CLXIII, p. 33.

Roffo, Rivalora. — Memoria del Instituto de Med. Exp., Buenos-Ayres, 1923.

Le Noir, de Fossy et Richet. — Bull. de la Soc. Med. des Hôpitaux, 1923, t. XXXIX, p. 609.

Biermer. — Deutsche med. Woch., t. L, p. 597.

Foerster et Foster. — Klinische Woch., 1926, t. IV, p. 1540.

Slosse et Reding. — Cancer, n° 4, 1927.

Cytronberg. — Polskie Arch. Med. Wewnetr., Varsovie, 1924, t. I, n° 3.

Jolhtain, Revesz, Wolf. — Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du Cancer, 1928. t. XVII, p. 125.

Sendrail. — Thèse Toulouse, 1925.

Cori (Carl), Cori (Gertry). — Journ. Canc. Research, 1928, n° 4, p. 301-302.

V. — Sur la cholestérinémie

- Babarczy.* — Strahlentherapie, 19, 531, 1925.
- Bloor.* — J. Biol. Chem., 25, 577, 1916.
- Brunton.* — Quart. J. med., 20, 321, 1927.
- Borgheim.* — Klin. Wochnschr., 8, 828, 1929.
- Corrado (Sestini).* — Les néoplasmes, 1923, t. II, p. 245.
- Denis.* — J. Biol. Chem., 29, 93, 1917.
- Guthmann.* — Archiv. für Gyn., Berlin, 1930, 140, p. 202.
- Harnes Alvin.* — Jour. Exp. Med., New-York, juillet 1929, 50, n° 1, p. 109, 120, 296, 306.
- Jacobs Motojūma.* — Ztschr. f. Krebsforsch., 26, 57, 1928.
- Klans Karel.* — Bioch. Zeitschr. 1928, 201, p. 286.
- Konrich et Scheller.* — Strahlentherapie, 18, 263, 1924.
- Levy Dorn et Burgheim.* — Strahlentherapie, 22, 538, 1926.
- Læper, Debray et Tonnet.* — C. R. Soc. de Biol. 1921, t. LXXXV, p. 423.
- Luden (Georgine M.).* — Studies on cholesterol, 1920.
- Ludin.* — J. Lab. et Clin. Med. 3, 141, 1917.
- Mahnert et Zacherl.* — Strahlentherapie, 16, 163, 1924.
- Mattich et Buchwald.* — Journ. of Cancer. Res., 1928, XII, p. 236-245; Journ. of Cancer. Res., 1929, XIII, p. 157.
- Myers.* — Physiol. Rev., 4, 274, 1924.
- Pohle et Sevringhaus.* — Am. J. Roentgenol., 23, 291, 1930.
- Roffo.* — Prensa med. argent., II, 28, 1924.
- Roffo et Correa.* — Del. Bol. Instituto de Med. Exp., 1926, n° 13.

Sendrail. — Thèse Toulouse, 1925.

Shimoda. — Act. dermat., vol. X. fasc. 3, p. 321-344.

Strauss. — Strahlentherapie, 16, 195, 1924.

VI. — pH.

Austin, Stadie et Robinson. — The relation between colorimetric reading and true pH of serum and plasma (J. of Biol. Chem., 66, 1925).

Chambers. — The hydrogen ion concentration of the blood in carcinoma. From the colorimetric determination of the blood dialysate (J. of Biol. Chem., 55, 1923).

Corran and Lewis. — The hydrogen ion concentration of the whole blood of normal males and of cancer patients measured by means of the quinhydrone electrode (Biochem. Journ., 18, 1924).

Errera, Reding et Slosse. — Comparaison entre les méthodes colorimétriques et électrométriques de mesure de pH sanguin. Le pH du sang total et du plasma (Bull. Soc. Chim. Biol., t. XII, n° 4, 1930).

Jaunien. — Sur le pH sanguin chez les sujets porteurs d'épithéliomas baso-cellulaires (C. R. Soc. de Biol. (soc. belge), 22 févr. 1930).

Peyre et Sannié. — A propos de l'étude physico-chimique du sang chez les cancéreux (Bull. de l'Ass. fr. pour l'ét. du Cancer, juin 1925).

Reding. — L'équilibre acide-base et l'équilibre ionique dans le cancer et le pré-cancer (Arch. intern. de Méd. Exp., t. III, fasc. 4, 1928).

Reding et Slosse. — Des caractères généraux de l'état cancéreux et précancéreux (Bull. de l'Assoc. franç. pour l'ét. du Cancer, février 1929).

— Influence du milieu sur la division cellulaire (Ann.

et Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles, nos 9-10, 1929).

- A propos du pH sanguin chez les sujets porteurs d'épithélioma baso-cellulaires de la peau (C. R. Soc. de Biol., 29 mars 1930) Soc. Belge.
- Influence de la parathyroïde sur le mécanisme de l'équilibre acide-base (C. R. Soc. de Biol., 3 déc. 1927).
- Influence du pH sur la division cellulaire (C. R. Soc. de Biol., 25 févr. 1928).
- Indépendance de l'action locale du radium dans la cellule en mitose et de son action générale sur le milieu humoral (C. R. Soc. de Biol., 21 déc. 1929).
- Sensibilité particulière des néoplasmes à l'action de la pituitrine (C. R. Soc. de Biol., 6 nov. 1926).
- Des caractères généraux de l'état cancéreux et pré-cancéreux (Bull. Ass. Franç. pour l'ét. du Cancer, 1929, p. 122).

Rossier et Mercier. — Sécrétion gastrique et équilibre acide-base (Schw. med. Woch., n° 12, 1930).

Sannié. — Sur l'alcalose du cancer et sa signification (Bull. Ass. Franç. pour l'ét. du Cancer, mars 1929).

Slosse et Reding. — Etudes des altérations humorales dans le cancer et le pré-cancer (Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique, 25 juin 1927).

VII. — Point isoélectrique.

Bohn (G.) et Drzewina. — Au sujet de la régulation du pH de l'eau de mer (C. R. Soc. de Biol., 1925, p. 906).

Duclaux. — Les colloïdes Masson, éd...

Fischer Roger. — Equilibre colloïdal du sérum sanguin (C. R. Soc. Biol., 1922, p. 124).

- Eléments modifiant l'équilibre colloïdal des sérums sanguins (C. R. Soc. Biol., 1923, p. 242).
- Electrophorèse de sérums et sens de la migration du complexe globuline-albumine (C. R. Soc. Biol., 1923, p. 1251).
- Fischer et Kotzareff*. — Recherches biologiques sur les sérums cancéreux (Bull. de l'Acad. de Médecine, nov. 1923).
- Les équilibres colloïdaux sanguins normaux et pathologiques. Thèse de Genève, 1925.
- Guérin (M. et P.)*. — La théorie micellaire du cancer. Legrand, éd., 1925.
- Kotzareff et Weyl*. — Diagnostic général et pratique du cancer (Le Scalpel. Bruxelles, 1923).
- Loeb (J.)*. — Les protéines. F. Alcan éd., 1924.
- La théorie des phénomènes colloïdaux (F. Alcan éd., 1925).
- Lumière (A.)*. — Théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie (Bibl. de Synth. sci. Chiron, éd., 1922).
- Mendeléeff (Mlle P.)*. — Les modifications de la perméabilité de l'organisme à la suite de l'injection d'une tumeur maligne (Bruxelles Méd., n° 37, 1926).
- Peyre et Sannié*. — A propos de l'étude physico-chimique du sang chez les cancéreux (Bull. du Cancer, n° 7, 1925).
- Roffo (A. H.)*. La conductibilité électrique du tissu normal et néoplasique (Les Néoplasmes, p. 202, 1925).
- Sannié et Peyre*. — L'équilibre acido-basique au cours du cancer (Bull. du Cancer, n° 5, 1926).
- Sendrail (M.)*. — Etude de cancérologie expérimentale. Thèse de Toulouse, 1925.
- Vlès (F.)*. — Recherches sur le pH intérieur cellulaire (Arch. de Phys. biol., 1924, p. 1).

Vlès et Coulon (de). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme (Arch. de Phys. biol., 1924, p. 43).

Vlès, Reiss et Vellinger. — Recherches potentiométriques, sur le pH de l'œuf d'Oursin (Arch. de Phys. biol., 1924, p. 21).

Warburg (O.). — Ueber den Stoffwechsel der Carcinomzelle (Klin. Woch., 1925, p. 534).

Watermann. — Physikalisch-chemische Untersuchungen ueber das Karzinom (Bioch. Z., 1922).

— Contribution à l'étude physico-chimique des tumeurs (Bull. du Cancer, n° 2, 1923).



